

Wojciech Szot

Rozdział IV

KARCINOGENEZA ŚRODOWISKOWA

Do głównych czynników środowiskowych związanych przede wszystkim ze stylem życia a mających udowodniony związek z występowaniem nowotworów zaliczamy palenie papierosów, alkohol etylowy, nieprawidłowości dietetyczne, przewlekłe infekcje prowadzące do przewlekłych stanów zapalnych, a także coraz częściej podkreślana rola hormonów. Ponadto zwraca się baczna uwagę na rolę przewlekłej ekspozycji na różne czynniki chemiczne bądź fizyczne, jak na przykład praca przy wyrobach azbestowych.

International Agency for Research on Cancer (IARC) jest najbardziej znaną i autorytatywną instytucją na świecie zajmującą się zarówno badaniami naukowymi w zakresie karcinogenezy, jak również gromadzeniem i oceną biologicznego działania i zdrowotnych następstw ekspozycji na czynniki rakotwórcze.

Na stronach Centralnego Instytutu Ochrony Pracy – Państwowego Instytut Badawczego – <http://www.ciop.pl/11261.html> znajduje się Wykaz Substancji Uważanych za Karcinogenne, wraz z obowiązującymi obecnie wytycznymi i aktami prawnymi.

Podstawą do oceny stopnia dowodu działania rakotwórczego (wystarczający, ograniczony lub niewystarczający), są głównie dane pochodzące z doświadczeń przeprowadzanych na zwierzętach oraz opublikowane rezultaty badań epidemiologicznych, których główny cel stanowiło określenie zależności między narażeniem na substancję lub zespół czynników (biologicznych chemicznych lub fizycznych) występujących w środowisku życia i pracy człowieka, a wystąpieniem podwyższonego ryzyka nowotworu u ludzi. Na tej podstawie dany czynnik lub zespół czynników może zostać zaliczony do poszczególnych kategorii.

Grupa 1 – czynnik lub zespół czynników jest karcinogeny dla człowieka (wystarczający dowód działania rakotwórczego dla ludzi) – 101 czynników.

Grupa 2 – czynniki prawdopodobnie i przypuszczalnie karcinogenne dla człowieka.

Grupa 2A – czynnik lub zespół czynników jest z dużym prawdopodobieństwem karcinogeny dla człowieka (ograniczonego stopnia dowód działania rakotwórczego u ludzi i wystarczający dowód rakotwórczości w przypadku zwierząt doświadczalnych) – 69 czynniki.

Grupa 2B – czynnik lub zespół czynników jest przypuszczalnie karcinogeny dla człowieka (istnieje ograniczony dowód działania rakotwórczego u ludzi i równocześnie

brak wystarczającego dowodu rakotwórczości w przypadku zwierząt doświadczalnych) – 245 czynników.

Grupa 3 – czynnik lub zespół czynników nie może być sklasyfikowany pod względem działania karcinogennego u człowieka – 516 czynników.

Grupa 4 – czynnik lub zespół czynników prawdopodobnie nie jest karcinogeny dla człowieka – 1 czynnik.

Pełny wykaz karcinogenów i ich podział na podstawie danych International Agency for Research on Cancer (IARC) znajduje się na: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>

Wykaz ten jest uaktualniany kwartalnie w miarę publikacji wyników najnowszych badań.

Wszystkie karcinogeny, a w szczególności czynniki chemiczne, możemy podzielić na trzy podstawowe grupy:

- 1) czynniki bezpośrednie, a więc te, które poprzez swój bezpośredni mechanizm działania wywołują mutacje DNA (środki alkilujące, epoksydy, laktony, sulfoniary, metale ciężkie);
- 2) prokarcinogeny, wymagające konwersji biologicznej do bezpośrednich kancerogenów (aminy aromatyczne, nitrozaminy, węglowodory aromatyczne, hydrazyny, barwniki azowe, chlorek winylu, aflatoksyny);
- 3) czynniki wspierające, czyli kokarcinogeny (olej krotonowy).

Czynniki bezpośrednie, nazywane również czynnikami inicjującymi lub karcinogenami właściwymi, jak sama nazwa wskazuje, charakteryzują się bezpośrednim działaniem na komórkę, które może zainicjować proces metaplastji nowotworowej. Inicjacja jest więc procesem, w którym określony karcinogen wywołuje istotne zmiany w DNA komórki. Najczęściej spotykanymi przykładami takich karcinogenów są:

- mykotoksyna, żółta toksyna ziarnista, aflatoksyna B1;
- węglowodory policykliczne (z emisji spalin samochodowych i dymu tytoniowego);
- nitrozamina (kwas azotowy i aminy wytwarzane w żołądku);
- promienie ultrafioletowe (UV);
- promieniowanie radioaktywne;
- zapalenie wirusowe wątroby typu C – wirus (HCV);
- wirus białaczki komórek limfocytów typu T (Human T-Leucemia Virus → HTLV);
- alkohol etylowy (przewlekłe spożycie).

Kolejnym etapem są procesy transformacji nowotworowej i powstania nowotworu. Często oba te procesy dokonują się w wyniku formowania się substancji sprzyjających powstawaniu raka, jakkolwiek substancje takie nie potrafią samodzielnie tworzyć komórek nowotworowych.

Długotrwałe narażenie na część substancji chemicznych może spowodować niekontrolowany wzrost i metaplastję komórek prowadzący do zmian nowotworowych. Zmiany nowotworowe mogą ujawnić się po upływie wielu lat od chwili pierwszego narażenia na substancje chemiczne. Okres tego opóźnienia nazywany jest okresem latencji i może sięgać nawet 40 lat.

Przykładami substancji sprzyjających powstawaniu nowotworów są:

- niektóre substancje dymu z papierosa;
- hormony – estrogeny i androgeny (suplementacja i stosowanie w terapii);
- kwasy żółciowe;
- alkaloidy (substancje zawarte w wodorostach i innych roślinach);
- niektóre estry (np. zawarte w oleju krotonowym).

Uszkodzenie DNA w trakcie fizjologicznej oksydacji jest olbrzymie. Mimo to jednak zdecydowana większość z nich nie kończy się procesem nowotworowym. Wszystko dzięki całemu szeregowi genów, kodujących enzymy regulujące i naprawiające uszkodzone DNA. Na przykład gen p53 jest takim strażnikiem, który nie dopuszcza do podziału komórkowego, jeżeli liczba uszkodzeń DNA jest zbyt duża. Ponadto jest w stanie „wprowadzić” komórkę z tak uszkodzonym DNA na drogę samodestrukcji (apoptoza komórkowa). Co ciekawe, wydaje się, że właśnie uszkodzenie tego genu odgrywa kluczową rolę w procesie karcinogenezy, gdyż jego mutacje znaleziono w ponad połowie badanych guzów nowotworowych. Co więcej, badając nowotwory gruczołu sutkowego, jelita grubego, jamy ustnej czy też żołądka, stwierdzono dodatnią korelację między występowaniem przeciwciał przeciwko białku będącego produktem genu p53 a gorszym rokowaniem u pacjentów. Z drugiej zaś strony obiecująco wyglądają ostatnio publikowane wyniki badań na temat możliwych terapii związanych z genem p53. Aktywacja tego genu w komórkach nowotworowych lub inaktywacja genu supresorowego hDM2 dla p53 wykazuje działanie cytoksyczne, a ponadto dzięki zwiększeniu wrażliwości na uszkodzenia DNA w komórkach pozabawionych genu p53 (np. wskutek mutacji nowotworowych) ułatwia eliminację zmutowanych komórek, na przykład już za pomocą dużo mniejszych dawek chemioterapeutyków niż stosowane obecnie.

Innym systemem obronnym jest transferaza glutationu, która zaliczana jest do enzymów naprawczych DNA. Do najbardziej narażonych na wolne rodniki DNA zliczamy DNA mitochondrialne. Spowodowane jest to faktem swoistego „sąsiedztwa”, gdyż to właśnie w mitochondriach w procesach fosforylacji oksydatywnej powstaje większość wolnych rodników. Efektem tego jest blisko dziesięciokrotne zwiększenie liczby mutacji w mitochondriach w porównaniu do DNA jądra komórkowego. Komórki bronią się przed tą dużą liczbą mutacji poprzez eliminację zmienionych mitochondrii. Należy zwrócić też uwagę, że wraz z wiekiem mitochondria produkują coraz więcej wolnych rodników, co również może odgrywać rolę w częstszym występowaniu nowotworów w wieku podeszłym.

Wolne rodniki uszkadzają także białka i lipoproteiny. Enzymy proteolityczne, które hydrolizują oksydowane białka, nie są zwykle wystarczającym mechanizmem zabezpieczającym przed związaną z wiekiem akumulacją tych białek.

Podział komórkowy odgrywa krytyczną rolę w mutagenezie, ponieważ w jego trakcie przy obecności jednoniciowego DNA ulega wyłączeniu większość mechanizmów naprawczych. Stąd mutacje punktowe mogą zostać utrwalone. Jak można przypuszczać, bardzo niewiele nowotworów powstaje w tkankach dzielących się sporadycznie. Z kolei wszystkie mechanizmy prowadzące do wzrostu liczby podziałów komórkowych, jak na przykład niektóre hormony, nadmiar kalorii, przewlekłe stany zapalne czy też niektóre substancje chemiczne, zwiększają ryzyko zapoczą-

kowania procesu nowotworowego. Przy równoczesnym wzroście liczby podziałów komórkowych i liczby mutacji punktowych ryzyko rakowacenia wzrasta kilkakrotnie, jak to ma miejsce w przypadku narażenia na niektóre substancje toksyczne (węglowodory aromatyczne, aflatoksyny).

Nowotwory są drugimi, po schorzeniach układu krążenia, przyczynami zgonu. Spośród nich ponad połowę stanowią cztery główne nowotwory; nowotwory płuc, jelita grubego, gruczołu piersiowego i prostaty). Wystarczyłoby wyeliminować nowotwory płuc, z których ponad 90% jest bezpośrednim skutkiem palenia papierosów, by obniżyć śmiertelność o około 15%. Palenie papierosów jest jedną z najlepiej udowodnionych przyczyn występowania nowotworów. Niektóre dane podają, że tylko ten nałóg powoduje około 30% wszystkich nowotworów. Wykazano związek palenia tytoniu z występowaniem następujących nowotworów:

- płuc,
- jamy ustnej,
- krtani i gardła,
- trzustki,
- nerek,
- żołądka,
- przełyku

i prawdopodobny związek z nowotworami jelita grubego. Ograniczenie ilości wypalanych papierosów nie wystarczy, by uniknąć ekspozycji na substancje powodujące nowotwór złośliwy. Nowe badania przeprowadzone w University of Minnesota wskazują, że aby obniżyć ryzyko wystąpienia raka płuc, palacze powinni całkowicie zaprzestać palić. Dym tytoniowy składa się z prawie **4000** związków chemicznych, z tego **ponad 40** to substancje **rakotwórcze**. Ich działanie nie jest ograniczone jedynie do **palaczy** tytoniu, ale także dotyczy **wszystkich** tych osób (mężczyzn, kobiet i dzieci), które przebywają w pomieszczeniach, gdzie występuje **dym tytoniowy** (tzw. **palenie bierne**).

Oto przykłady niektórych tylko substancji występujących w dymie tytoniowym:

- **Aceton** – rozpuszczalnik, składnik farb i lakierów.
- **Amoniak** – stosowany w chłodnictwie, składnik nawozów mineralnych.
- **Arsen** – stosowany także jako popularna trutka na szczury i inne gryzonie.
- **Benzopiren** – związek o właściwościach rakotwórczych, wykorzystywany w przemyśle chemicznym.
- **Butan** – gaz pędny, używany do wyrobu benzyny.
- **Chlorek winylu** – związek używany na przykład do produkcji plastiku. Posiada właściwości rakotwórcze.
- **Ciała smołowate** – są odpowiedzialne za powstawanie nowotworów złośliwych u człowieka.
- **Cyjanowodor** – kwas pruski, gaz używany przez hitlerowców w komorach gazowych do masowego ludobójstwa.
- **DDT** – insektycyd polichlorowy.
- **Dibenzoakrydyna** – używana przy produkcji barwników. Posiada właściwości rakotwórcze.
- **Dimetylonitrozoamina** – związek wykorzystywany w przemyśle chemicznym.

- **Fenole** – niszczą rzęski nabłonka wyściełającego oskrzela. Rzęski te oczyszczają wdychane przez człowieka powietrze i chronią drogi oddechowe przed przenikaniem przez ich ściany substancji i związków chemicznych oraz mikroorganizmów, na przykład wirusów.
- **Formaldehyd** – związek stosowany między innymi do konserwacji preparatów biologicznych, na przykład zab.
- **Kadm** – silnie trujący metal o właściwościach rakotwórczych.
- **Metanol** – silnie trujący związek chemiczny, używany do produkcji benzyn silnikowych.
- **Naftyloamina** – wchodzi w skład barwników używanych w przemyśle drukarskim. Posiada właściwości rakotwórcze.
- **Nikotyna** – działa obkurczająco na ściany naczyń kwionośnych (w tym także naczyń wieńcowych zaopatrujących serce), zwiększa ciśnienie krwi, jest odpowiedzialna za нефizjologiczne przyspieszenie akcji serca oraz zaburzenia rytmu serca, a także wpływa negatywnie na gen p53, który powstrzymuje niekontrolowany rozwój komórek, czyli powstawanie nowotworów.
- **Piren** – związek używany w syntezie organicznej.
- **Polon** – radioaktywny pierwiastek, odkryty przez naszą rodaczkę Marię Skłodowską-Curie. Posiada właściwości rakotwórcze.
- **Tlenek węgla** (czad, CO) – zmniejszając zawartość tlenu we krwi, w znaczny sposób utrudnia pracę serca i dotarcie tlenu do różnych części i narządów organizmu człowieka. Jest to związek będący bezpośrednią przyczyną śmierci wielu osób w czasie pożarów.
- **Toluidyna** – stosowana w syntezie chemicznej. Posiada właściwości rakotwórcze.
- **Uretan** – związek o właściwościach rakotwórczych.

Opracowano na podstawie *Toksykologia dymu tytoniowego*, Centrum Onkologii, Instytut w Warszawie ze środków „Programu pierwotnej profilaktyki chorób odtytoniowych w Polsce w 2001 roku” (Umowa z MZ z dn. 16.06.2001).

Badacze sprawdzali obecność metabolitu nikotyny zwanego NNK w moczu palaczy uczestniczących w badaniu, ustalając związek przyczynowo-skutkowy między NNK a zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworu oskrzeli. Wyniki wskazują, że palacze, którzy ograniczyli ilość wypalanych papierosów, zmniejszyli swoją ekspozycję na kancerogeny. Jednakże ilość kancerogenów w organizmie obniżyła się w mniejszym stopniu w porównaniu do stopnia ograniczenia palenia. Przykładowo u palaczy, którzy ograniczyli konsumpcję papierosów o 90% (średnio z 24,7 do 2,6 papierosa dziennie), koncentracja metabolitu NNK w organizmie zmniejszyła się o 46%. Dobrze udokumentowanymi przyczynami powstawania nowotworów są przewlekłe infekcje prowadzące do przewlekłych stanów zapalnych różnych narządów naszego organizmu, jak na przykład wątroby przy zapaleniu wirusowym typu B lub C (które jest jednym z głównych schorzeń nowotworowych w Azji i Afryce), czy też zapalenie śluzówki żołądka wywołane przez infekcję *Helicobacter Pylori*. Wskutek przewlekłego zapalenia dochodzi w zainfekowanych tkankach do uwalniania szeregu wolnych rodników i utleniaczy tkankowych (H_2O_2 , HOCl itd.), które stymulując podziały komórkowe, stają się jednocześnie groźnymi mutagenami. Leukocyty oraz makrofagi tkankowe odpowiedzialne przede wszystkim za niszczenie bakterii,

pasożytów i komórek zainfekowanych przez wirusy, są w istocie ogromnymi fabrykami wolnych rodników, za pomocą których pełnią swą funkcję. Nie należy także zapominać o stanach zapalnych wywołanych obecnością czynników drażniących (azbest – międzybłoniak opłucnej) czy też oparzeń (czerniak jako efekt oparzenia słonecznego). Bardzo często, szczególnie u osób z chorobą wrzodową, mamy do czynienia ze współistniejącą infekcją *Helicobacter Pylori*. Stwierdzono, że przewlekłe zapalenie śluzówki żołądka może w konsekwencji prowadzić do rozwoju raka tego narządu. Schistosomiaza nie jest może znaczącym problemem w Polsce, ale nie należy zapominać o tym pasożycie (jak i wielu innych) w kontekście danych międzynarodowych. Infekcja *Schistosoma* jest zjawiskiem dość powszechnym w krajach Azji i Afryki. *Schistosoma japonicum* zagnieżdżająca się w śluzówce jelita grubego wywołuje przewlekłe stany zapalne i w konsekwencji raka. Występująca w Egipcie *Schistosoma haematobium* składa jaja w pęcherzyku żółciowym, również wywołując stany zapalne i raka tego narządu. Do innych groźnych pasożytów, odgrywających dużą rolę w karcinogenezie zaliczamy *Opisthorchis viverrini* (cholangiocarcinoma), *Chlonorchis sinensis* (drogi żółciowe).

Dieta jeszcze przez długie lata będzie odgrywała znaczącą rolę w procesach nowotworowych. Z jednej strony nie należy zapominać o korzystnym działaniu wymiataczy wolnych rodników, do których zaliczamy witaminy C i E oraz karotenoidy, z drugiej zaś strony należy pamiętać o ogromnej masie potencjalnych karcinogenów konsumowanych w codziennym pożywieniu. Obecność antyoksydantów w znaczący sposób minimalizuje mutagenne działanie wolnych rodników tlenkowych. Zwrócić należy jednak uwagę na fakt, iż większość ludzi spożywa zbyt małe ilości antyoksydantów. Brak witaminy C w organizmie oraz innych antyoksydantów, poprzez zwiększenie mechanizmów oddziaływania wolnych rodników na materiał genetyczny w jądrze i mitochondriach, może prowadzić do inicjacji, a w najlepszym razie do przyspieszenia mechanizmów odpowiedzialnych za transformację nowotworową. Podobnie deficyt kwasu foliowego może spowodować łamliwość chromosomów, a co za tym idzie zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworu. Interesująca wydają się także rola wielu mikroelementów. Selen może być ich przykładem, zwłaszcza że jego właściwości są już od dawna poznane. Wchodzi on w skład wielu enzymów mających funkcje antyoksydacyjne, na przykład peroksydaza glutationu czy też reduktaza tioredoksyny, które to enzymy usuwają nadtlenki wodoru powstające w trakcie procesów utleniania komórkowego. Stwierdzono istotny efekt antykarcinogeny w diecie z dodatkową suprasuplementacją selenu. Badania na ludziach potwierdziły ten efekt w przypadku nowotworów wątroby, prostaty, a w połączeniu z β -karotenem w przypadku raka żołądka.

W kilku badaniach zwrócono uwagę na fakt, iż duże spożycie mięsa może przyczynić się do zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworów gruczołu piersiowego, przewodu pokarmowego i prostaty. Do przypuszczalnych mechanizmów za to odpowiedzialnych zaliczamy wpływ tłuszczów pochodzenia zwierzęcego na poziom hormonów endogennych, efekt proliferacyjny wywierany przez kwasy żółciowe na śluzówkę jelita grubego, a także efekt karcinogenów powstających w procesie smażenia mięsa. Ponadto zwrócono uwagę na nadmierną podaż żelaza w diecie, które dobrze przyswajane z mięsa prowadzi do zwiększonej produkcji wolnych rodników.

Przygotowanie posiłków, a zwłaszcza ich gotowanie i smażenie również odgrywa ważną rolę. Cały szereg substancji chemicznych powstaje wskutek tych procesów. Do głównych zaliczamy:

- nitrosaminy, które powstają wskutek poddania temperaturze związków azotowych, zwłaszcza ryb i mięsa;
- solenie potraw;
- cykliczne wodorowęglany, izocykliczne aminy wytwarzane w procesie spalania ryb, mięsa oraz alfa-licaruboliny zawarte w przypalonych ziarnach grochu;
- aminy heterocykliczne, powstające wskutek gotowania lub smażenia aminokwasów, lub białek;
- węglowodory, powstające wskutek przypalenia mięsa;
- furany, powstające wskutek poddania węglowodanów wysokiej temperaturze;
- dodatki spożywcze, takie jak barwniki szynki, kiełbas oraz suszonego mięsa (substancje związane z peklowaniem w procesie przygotowywania pożywienia), inne niektóre typy barwników spożywczych, sztuczne przyprawy smakowe, konserwanty, środki antybakteryjne itp.;
- lupiny i grzyby, takie jak na przykład łupiny orzeszków ziemnych „zarażone” grzybem z rodziny *Aspergillus* wytwarzającym alfatoksynę B1.

Do tego dochodzą epoksydy, hydroperoksydy, aldehydy i inne związki powstające w mniejszych ilościach wskutek smażenia tłuszczów.

Alkohol w dalszym ciągu stanowi jeden z bardziej ulubionych składników diety przeciętnego Polaka. Zważywszy na ten fakt oraz to, że jest zaliczany przez IARC do antygenów klasy I, nie dziwi wcale, że liczba schorzeń nowotworowych w Polsce, a zwłaszcza schorzeń przewodu pokarmowego w dalszym ciągu wykazuje tendencję rosnącą. A przecież:

- napoje alkoholowe zawierają wiele substancji będących karcinogenami (azotowe związki aromatyczne, mykotoksyny, uretan, taniny);
- alkohol ułatwia promocję (związki smakowe, konserwanty, fenole, ketony);
- wywołuje zaburzenia budowy i funkcji komórek i narządów;
- upośledza detoksykacyjną funkcję wątroby;
- wywołuje niedobory pokarmowe (między innymi wywołuje niedobór kwasu foliowego);
- jest dobrym rozpuszczalnikiem (ułatwia penetrację innych karcinogenów);
- zmienia strukturę błony komórkowej;
- działa immunosupresyjnie.

Stwierdzono istotny związek między spożyciem alkoholu a nowotworami następujących narządów:

- wątroba,
- jama ustna,
- przełyk,
- żołądek,

a prawdopodobny związek z występowaniem nowotworów jelita grubego i piersi.

Wraz z dietą dostają się również do naszego organizmu różne inne substancje chemiczne. Przykładowo spożywając orzeszki ziemne ryzykujemy przedostaniem się do naszego przewodu pokarmowego aflatoksyn. Produkowane przez niektóre grzyby ple-

śniowe aflatoksyny przyspieszają powstawanie nowotworów wątroby, zwłaszcza przy współistniejącej infekcji B lub C. Dieta jest uważana za przyczynę około 30% wszystkich nowotworów w USA. Według innych danych dieta wraz z paleniem papierosów odpowiada za 40–60% wszystkich nowotworów. Zwrócono przy tym uwagę na ważność nie tylko jakościowego, ale także ilościowego podejścia do diety. Dieta obfitująca w kalorie zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów, a identyczną zależność stwierdzono w przypadku diety obfitującej w białka. Mimo wieloletnich badań nie udało się jednak ustalić jednoznacznego związku między nadmiarem kwasów tłuszczowych w spożywanej diecie a rozwojem niektórych typów nowotworów, w szczególności raka piersi i jelita grubego. Z kolei stwierdzono występowanie takiego związku w przypadku nadmiaru węglowodanów – szczególnie cukrów prostych, u kobiet pomenopauzalnych z otyłością i związaną z nią insulinoopornością.

Z drugiej zaś strony nie potwierdzono dość długo obowiązującej hipotezy o zmniejszeniu ryzyka wystąpienia nowotworów jelita grubego u osób spożywających dietę bogatą w błonnik, w szczególności zaś pochodzenia zbożowego, potwierdzając jednocześnie wzrost ryzyka w przypadku diety ubogiej w błonnik.

Podobny brak zależności stwierdzano również w innych typach diety zawierających zwiększoną liczbę owoców i warzyw. Z kolei zmniejszenie ryzyka nowotworów jelita grubego zaobserwowano u chorych z dużą zawartością kwasu foliowego w diecie.

Niepokojące jest, iż około 60% substancji chemicznych testowanych na gryzoniach okazało się być karcinogenami. Obecnie według obowiązujących ustaleń, wszystkie zidentyfikowane w badaniach na gryzoniach karcinogeny są potencjalnymi karcinogenami ludzkimi. Jak podaje International Agency for Research on Cancer (IARC) ponad połowa związków chemicznych używanych na co dzień przez człowieka wykazuje działanie karcinogenne u gryzoni. Zwrócić należy jednak uwagę na fakt, że testy prowadzone na szczurach wykonywane są na poziomie maksymalnych tolerowanych dawek (MTD), w czasie często 24-godzinnej ekspozycji. Ludzie zaś z większością tych substancji spotykają się przede wszystkim w swoich zakładach pracy, gdzie są narażeni na ich mniejsze stężenia i tylko przez okres pracy, z reguły około 40 godzin tygodniowo. Stąd też, ponieważ zarówno ekspozycja, jak i dawka są znacznie zmniejszone, nie obserwujemy wysokich liczb nowotworów, których związek z miejscem pracy został udowodniony. Do tych kilkunastu rodzajów pracy, w których ryzyko jest wyższe, zaliczono przemysł petrochemiczny, gumowy, przetwórstwo metali oraz cały przemysł kopalniany.

W tabeli 1 przedstawiono kilka najbardziej popularnych narażeń zawodowych związanych z nowotworami.

Ogromne jest także narażenie pracowników w tych miejscach pracy na metale ciężkie. U większości z nich stwierdzono podwyższone ryzyko wystąpienia nowotworów różnych narządów wskutek długotrwałego narażenia. Dotyczy to przede wszystkim: arsenu wchodzącego w skład między innymi związków owadobójczych (uszkodzenie chromosomów, hamowanie replikacji DNA), kadmu (wywołującego aberracje chromosomowe), cynku i miedzi (mutacje, eliminacja witaminy C i E), ołowiu (spadek poziomu magnezu, który ma działanie ochronne), niklu (hamowanie aktywności polimerazy DNA) czy też chromu (przyspieszanie transformacji nowotworowych).

Tabela 1

Czynnik	Typ nowotworu	Ekspozycja w populacji	Źródła ekspozycji
Arsen	Płuca	Rzadkie	Herbicydy
Azbest	Mesothelioma	Niezbyt częste	Materiały izolacyjne, pokrycia dachowe
Formaldehyd	Nos, nosogardziel	Rzadkie	Przemysł tekstylny, odzieżowy, petrochemiczny
Oleje mineralne	Skóra	Częste	Obróbka metali
Benzen	Białaczka szpikowa	Częste	Przemysł petrochemiczny, rafinerie
Farby	Płuca, Nerki	Rzadkie	Malarze, przemysł petrochemiczny
Chlorek winylu	Angiosarcoma	Rzadkie	Przemysł gumowy, tworzywa PCV

W Polsce do czasu ukazania się Ustawy z dnia 14 listopada 2003 roku o zmianie ustawy – kodeks pracy oraz o zmianie niektórych ustaw (Dz.U. Nr 213, poz. 2081) obowiązywało rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 września 1996 roku w sprawie czynników rakotwórczych w środowisku pracy oraz nadzoru nad stanem zdrowia pracowników zawodowo narażonych na te czynniki (Dz.U. Nr 121, poz. 571 ze zm.). Wykaz czynników rakotwórczych (substancje chemiczne i mieszaniny – 41 czynników, 1 czynnik fizyczny, 2 czynniki biologiczne, 11 procesów produkcyjnych) i prawdopodobnie rakotwórczych dla ludzi (substancje chemiczne i mieszaniny – 47 czynników, 1 proces produkcyjny) stanowiących załącznik nr 1 do ww. rozporządzenia ustalono w oparciu o oceny dokonane przez Grupy Ekspertów IARC oraz badania Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi. Kryteria i sposób klasyfikacji substancji rakotwórczych określa rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 września 2003 roku (Dz.U. Nr 171, poz. 1666). Oznakowanie opakowań substancji rakotwórczych lub mutagennych określa rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 września 2003 roku w sprawie oznakowania opakowań substancji niebezpiecznych i preparatów niebezpiecznych (Dz.U. Nr 173, poz. 1679). Substancje rakotwórcze stosowane w Polsce podlegają zgłoszeniu do rejestru, który prowadzi Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. J. Nofera w Łodzi.

Dużo większym zmartwieniem onkologów niż ryzyko narażenia jednostek na nowotwory w miejscu pracy jest narażenie na karcinogeny w naszym środowisku domowym. W tym środowisku spędzamy większość naszego czasu. Bezspornie największym i zarazem najlepiej poznanym karcinogenem tam występującym jest radon. Ten bezbarwny, bezwonny gaz radioaktywny powstaje jako produkt rozpadu śladowych ilości pierwiastków promieniotwórczych obecnych w różnych formacjach mineralnych – w polskich warunkach są to głównie coraz częściej stosowane w zabudowach skały pochodzenia magmowego (np. granit) oraz materiały budowlane produkowane na bazie żużla wielkopiecowego (np. pustaki żużlowe). Głównym efektem przewlekłej ekspozycji jest oczywiście rak płuca. Stwierdzono ponadto efekt synergistyczny narażenia na radon w połączeniu z paleniem papierosów czy narażeniem na włókna azbestowe.

Do najlepiej poznanych czynników karcinogennych zaliczamy skutki oddziaływań różnych czynników fizycznych, a przede wszystkim efekt promieniowania jonizującego i niejonizującego (promieniowanie X, gamma, neutronowe, UV, podczerwone). Do najczęstszych nowotworów będących ich skutkiem zaliczamy nowotwory skóry (w szczególności czerniak złośliwy), układu krwiotwórczego (białaczki), a także płuc i kości.

Mechanizmy prowadzące do rozwoju nowotworowego poprzez uszkodzenie DNA komórkowego, budowy chromosomów oraz zmianę struktury białkowej enzymów i innych ważnych dla życia peptydów, są doskonale poznane i w związku z tym nie są tutaj omawiane.

Piśmiennictwo

- Allan C.B., Lacourciere G.M., Stadtman T.C., *Responsiveness to selenoproteins to dietary selenium*, Annu. Rev. Nutr., 19: 1–16, 1999.
- Ames B.N., Gold L.S., *The causes and prevention of cancer: Gaining perspectives on management of risk [w:] Improving Risk Management: From Science to Policy*, R.W. Hahn (ed.), Oxford University Press, 1996, pp. 4–45.
- Baron J.A., Sandler R.S., Haile R.W., Mandel J.S., Mott L.A., Greenberg E.R., *Folate intake, alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of colorectal adenomas*, J. Natl. Cancer Inst., 90: 57–62, 1998.
- Blot W.J., Li J.-Y., Taylor P.R., Guo W., Dawsey S., Wang G-Q., Yang C.S., Zheng S.-F., Gail M., Li G.-Y., Yu Y., Liu B.-Q., Tangrea J., Sun Y.-H., Liu F., Fraumeni J.F. Jr., Zhang Y.-H., Li B., *Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population*. J. Natl. Cancer Inst., 85: 1483–1492, 1993.
- Caan B.J., Coates A.O., Slattery M.L., Potter J.D., Quesenberry C.P. Jr, Edwards S.M., *Body size and the risk of colon cancer in a largecase-control study*, Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 22: 178–184, 1998.
- Cheo D.L., Meira L.B., Burns D.K., Reis A.M., Isaac T., Friedberg E.C., *Ultraviolet B radiation-induced skin cancer in mice defective in the Xpc, Trp53, and Apex (HAP1) genes: Genotype specific effects on cancer predisposition and pathology of tumors*, Cancer Research, 60: 1580–1584, 2000.
- Combs G.F., Gray W.P., *Chemopreventive agents: selenium*, Pharmacol. Ther., 79: 179–192, 1998.
- Das D., Arber N., Jankowski J.A., *Chemoprevention of colorectal cancer*, Digestion, 76: 51–67, 2007.
- Doyle V.C., *Nutrition and colorectal cancer risk: a literature review*, Gastroenterol Nurs., 30(3): 178–82, 2007.
- Fernández E., Gallus S., La Vecchia C., *Nutrition and cancer risk: an overview*, J. Br Menopause Soc., 12(4): 139–42, 2006.
- Fox J.G., Dangler C.A., Taylor N.S., King A., Koh T.J., Wang T.C., *High-Salt Diet Induces Gastric Epithelial Hyperplasia and Parietal Cell Loss, and Enhances 'Helicobacter pylori' Colonization in C57BL/6 Mice*, Cancer Research, 59: 4823–4828, 1999.
- Fuchs C.S., Colditz G.A., Stampfer M.J., Speizer F.E., Giovannucci E., Hunter D.J., Rosner B., Willett W.C., *Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women*, N. Engl. J. Med., 340: 169–176, 1999.
- Giovannucci E., Rimm E.B., Ascherio A., Stampfer M.J., Colditz G.A., Willett W.C., *Alcohol, low-methionine-low-folate diets, and risk of coloncancer in men*, J. Natl. Cancer Inst., 87: 265–273, 1995.
- Giovannucci E., Stampfer M.J., Colditz G.A., Hunter D.J., Fuchs C., Rosner B.A., Speizer F.E., Willett W.C., *Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study*, Ann. Intern. Med., 129: 517–524, 1998.

- Hecht S., et al., *Effects of Reduced Cigarette Smoking on the Uptake of a Tobacco-Specific Lung Carcinogen*, Journal of the National Cancer Institute, 96(2): 107–115, 2004.
- Holmes M.D., Hunter D.J., Colditz G.A., Stampfer M.J., Hankinson S.E., Speizer F.E., Rosner B., Willett W.C., *Association of dietary intake of fat and fatty acids with risk of breast cancer*, JAMA, 281: 914–920, 1999.
- Jeppesen J., Schaaf P., Jones G., Zhou M.Y., Chen Y.D., Reaven G.M., *Effects of low-fat, high-carbohydrate diets on risk factors for ischemic heart disease in postmenopausal women*, Am. J. Clin. Nutr., 65: 1027–1033, 1997.
- Kaaks R., *Nutrition, hormones, and breast cancer: is insulin the missing link?*, Cancer Causes Control, 7: 605–625, 1996.
- Levesque A.A., Eastman A., *p53-based cancer therapies: is defective p53 the Achilles heel of the tumor?*, Carcinogenesis, 28(1): 13–20, 2007.
- Li D., *Molecular epidemiology of pancreatic cancer*, Cancer J., 7: 259–65, 2001.
- Martínez M.E., *Primary prevention of colorectal cancer: lifestyle, nutrition, exercise*, Recent Results Cancer Res., 166: 177–211, 2005.
- Nomura A., Lee J., Stemmermann G.N., Combs G.F., *Serum Selenium and Subsequent Risk of Prostate Cancer*, Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 9: 883–887, 2000.
- Peto R., Lopez A.D., Boreham J., Thun M., Heath C. Jr., *Mortality from Smoking in Developed Countries 1950–2000*, Oxford University Press, Oxford, England.
- Reddy B.S., Hirose Y., Cohen L.A., Simi B., Cooma I., Rao C.V., *Preventive Potential of Wheat Bran Fractions against Experimental Colon Carcinogenesis: Implications for Human Colon Cancer Prevention*, Cancer Research, 60: 4792–4797, 2000.
- Schwartz G.G., Reis I.M., *Is Cadmium a Cause of Human Pancreatic Cancer?*, Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 9: 139–145, 2000.
- Sellers T.A., Vierkant R.A., Kushi L.H., Cerhan J.R., Vachon C.M., Olson J.E., Thorneau T.M., Folsom A.R., *Prospective study of dietary B-vitamin intake and risk of breast cancer: low folate is a risk factor among alcohol users*, Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 41: 809, 2000.
- Sesink A.L.A., Termont D.S.M.L., Kleibeuker J.H., Van der Meer R., *Red Meat and Colon Cancer: The Cytotoxic and Hyperproliferative Effects of Dietary Heme*, Cancer Research, 59: 5704–5709, 1999.
- Sigal A., Rotter V., *Oncogenic Mutations of the p53 Tumor Suppressor: The Demons of the Guardian of the Genome*, Cancer Research, 60: 6788–6793, 2000.
- Simeonova P.P., Wang S., Toriuma W., Kommineni V., Matheson J., Unimye N., Kayama F., Harki D., Ding M., Vallyathan V., Luster M.I., *Arsenic Mediates Cell Proliferation and Gene Expression in the Bladder Epithelium: Association with Activating Protein-1 Transactivation*, Cancer Research, 60: 3445–3453, 2000.
- Soussi T., *p53 Antibodies in the sera of patients with various types of cancer: a review*, Cancer Research, 60: 1777–1788, 2000.
- Stamatiou K., Delakas D., Sofras F., *Mediterranean diet, monounsaturated: saturated fat ratio and low prostate cancer risk. A myth or a reality?*, Minerva Urol Nefrol., 59(1): 59–66, 2007.
- Tsuzuki T., Nakatsu Y., Nakabeppu Y., *Significance of error-avoiding mechanisms for oxidative DNA damage in carcinogenesis*, Cancer Sci., 98(4): 465–70, 2007.
- Yamamoto S., Romanenko A., Wei M., Masuda C., Zaporin W., Vinnichenko W., Voizianov A., Lee C.C.R., Morimura K., Wanibuchi H., Tada M., Fukushima S., *Specific p53 Gene Mutations in Urinary Bladder Epithelium after the Chernobyl Accident*, Cancer Research, 59: 3606–3609, 1999.
- Yasugi A., Yashima K., Hara A., Koda M., Kawaguchi K., Harada K., Andachi H., Murawaki Y., *Fhit, Mlh1, P53 and phenotypic expression in the early stage of colorectal neoplasms*, Oncol Rep., 19(1): 41–47, 2008.
- Yoshizawa K., Willett W.C., Morris S.J., Stampfer M.J., Spiegelman D., Rimm E.B., Giovannucci E., *Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer*, J. Natl. Cancer Inst., 90: 1219–1224, 1998.