



Review and Research on **Cancer Treatment**

Volume 2, Issue 1 (2016)



Wydawnictwo
TYGIEL

Review and Research on Cancer Treatment
Volume 2, Issue 1 (2016)

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 2, Issue 1 (2016)

Redaktor naczelny:

Kamil Maciąg

Redakcja:

Monika Maciąg

Skład i łamanie:

Monika Maciąg

Recenzenci:

prof. dr hab. Jolanta Rzymowska

dr n. med. Michał Dzik

dr n. med. Anna Brzozowska

dr n. med. Małgorzata Gierszewska

© Copyright by Fundacja na rzecz promocji nauki i rozwoju TYGIEL

Wydawca:

Fundacja na rzecz promocji nauki i rozwoju TYGIEL

ul. Głowackiego 35/348, 20-060 Lublin

www.fundacja-tygiel.pl

Spis treści

Macierzyste komórki nowotworowe – charakterystyka i potencjalne znaczenie medyczne	4
<i>Bogdan Dugiello, Agnieszka Noga, Piotr Czekaj</i>	
Zróznicowanie fenotypowe i funkcjonalne makrofagów w kontekście ich wpływu na odpowiedź przeciwnowotworową	13
<i>Wioleta Kowalska, Małgorzata Waldowska, Agnieszka Bojarska-Junak</i>	
Nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży na terenie województwa śląskiego	18
<i>Marta Helka, Paulina Musiał, Mateusz Stojko, Aleksandra Moździerz</i>	
Nowotwory złośliwe u kobiet na terenie województwa śląskiego w latach 1999-2013	26
<i>Marta Helka, Mateusz Stojko, Paulina Musiał, Aleksandra Moździerz</i>	
Nowotwory złośliwe u mężczyzn na terenie województwa śląskiego w latach 1999-2013	34
<i>Paulina Musiał, Marta Helka, Mateusz Stojko, Aleksandra Moździerz</i>	
Strategie radzenia sobie z chorobą wśród kobiet z nowotworem piersi	44
<i>Dorota Rogala, Kinga Sobieralska-Michalak, Ewelina Deja</i>	
Indeks autorów	57

Macierzyste komórki nowotworowe – charakterystyka i potencjalne znaczenie medyczne

Cancer stem cells – their profile and potential medical significance

Bogdan Dugiello

bogdan.dugiello@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze Histologii i Embriologii, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny

Agnieszka Noga

agugulec@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze Histologii i Embriologii, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny

Piotr Czekał

pcz@sum.edu.pl, Zakład Cytofizjologii, Katedra Histologii i Embriologii, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny, <http://histologia.slam.katowice.pl>

Streszczenie

Nowotworowe komórki macierzyste (CSC) cechują się nieśmiertelnością, niskim stopniem zróżnicowania i zdolnością do samoodnawiania w guzie nowotworowym, co jest jedną z głównych przyczyn odnowy guza i powstawania przerzutów. CSC wywodzą się prawdopodobnie z komórek macierzystych, które uległy zarówno zmianom genetycznym, jak i epigenetycznym. Spośród komórek raka mózgu, piersi, trzustki i prostaty około 1% posiada cechy charakterystyczne dla komórek macierzystych. Wykazano, że w procesie ich transformacji nowotworowej następują zmiany w funkcjonowaniu ścieżek sygnalizacyjnych, m.in.: Notch, Wnt i Hedgehog. W warunkach prawidłowych ścieżki te uruchamiają transkrypcję genów odpowiedzialnych za właściwości komórek macierzystych. Potencjalnym onkogenem jest gen Bmi1, niezbędny do proliferacji i utrzymania puli CSC.

Na powierzchni CSC następuje ekspresja takich markerów, jak: CD24, CD44 i CD133. Udział CSC w procesie nowotworzenia nie jest do końca jasny. Przypuszcza się, że posiadają one duże możliwości naprawy DNA, co czyni je opornymi na radio- i chemioterapię. Poznanie właściwości CSC ma na celu zwiększenie efektywności terapii przeciwnowotworowych opartych na hamowaniu wzrostu, migracji i lekooporności komórek.

Słowa kluczowe: macierzyste komórki nowotworowe, komórki macierzyste, terapie przeciw-nowotworowe

Abstract

Cancer stem cells (CSC) are marked by immortality, low level of differentiation and ability of self-renewal which is one of the main causes of tumor recurrence and metastasis. CSC possibly derive from stem cells due to genetic and epigenetic changes. Among brain, breast, pancreatic and prostate cancer cells, about 1% of them are similar to stem cells. It was showed that during their malignant transformation, there occurs a dysregulation of signaling pathways like Notch, Wnt and Hedgehog. In normal conditions these pathways activate transcription of genes which are responsible for stem cells characteristics. Bmi-1 is a potential oncogene essential for proliferation and maintenance of CSC's pool size.

On the CSC's surface occurs an expression of markers such as CD24, CD44 and CD133. CSC's contribution to tumor genesis is not clear. It is thought that they have a great ability to repair DNA what makes them resistant to radio- and chemotherapy. Understanding CSC's properties may increase the effectiveness of antitumor therapies based on suppression of cell's growth, migration and drug resistance.

Keywords: cancer stem cells, stem cells, anticancer therapy

1. Macierzyste komórki nowotworowe

Macierzyste komórki nowotworowe (CSC) i komórki macierzyste mają wiele cech wspólnych, m. in.:

- zdolność do samoodnowy;
- wysoką aktywność proliferacyjną;
- obecność swoistych markerów na ich powierzchni;
- długą żywotność (nieśmiertelność);
- zdolność do migracji;

oraz posiadają cechy różnicujące takie, jak:

- odporność na sygnały indukujące apoptozę;
- brak kontroli przez układ odpornościowy;

- zdolność do przerzutowania;
- odporność na leki i radioterapię;
- zdolność do nieograniczonej proliferacji pomimo braku sygnału pobudzającego;
- odporność na sygnały antywzrostowe [1].

Zwiększona ruchliwość komórek CSC sprzyja powstawaniu przerzutów [2]. CSC wykazują ekspresję specyficznych markerów (Tabela 1) [3].

Nie jest do końca jasne, czy CSC powstają z komórek macierzystych w wyniku genetycznej mutacji lub zmian epigenetycznych,

czy też odróżnicowania z somatycznych komórek nowotworowych. Aktualnie przyjmuje się, że CSC powstają w wyniku mutacji genetycznych spowodowanych niestabilnością genetyczną i/lub niekorzystnym wpływem mikro-

środowiska [3]. Dodatkowe mutacje nabyte przez CSC wraz ze zdolnością do samoodnawiania mogą prowadzić do rozwoju złośliwego nowotworu [1, 3-6].

Tabela 1. Występowanie najważniejszych markerów na komórkach CSC w zależności od lokalizacji narządowej [2, 11, 12]

Marker	Lokalizacja nowotworu				
	Gruzoł piersiowy	Płuca	Trzustka	Prostata	Pęcherz moczowy
CD133	+			+	
CD44	+		+	+	+
CD24	+		+		
ALDH1	+	+	+	+	+
ABCG2	+	+		+	
Bmi-1	+			+	
Sca-1	+			+	

CSC mogą dzielić się zarówno symetrycznie, jak i asymetrycznie. W wyniku podziału symetrycznego powstają dwie identyczne komórki potomne, natomiast w wyniku podziału asymetrycznego powstają dwie różniące się komórki [3, 7].

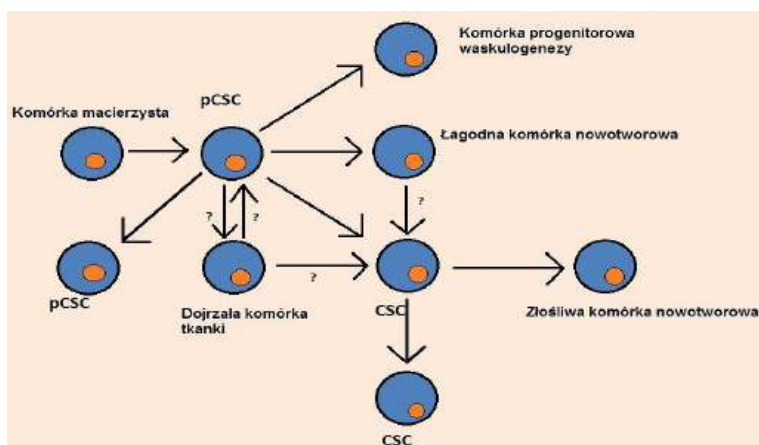
Pośród komórek nowotworowych rozwijającego się guza tylko mała subpopulacja (<1%) posiada cechy charakterystyczne dla CSC i znaczną zdolność do tworzenia nowotworu [8]. Mają nieograniczony potencjał prolife-

racyjny, a także są główną przyczyną powstawania przerzutów [9]. Wykazano, że CSC mają zdolność do zainicjowania powstawania guza nowotworowego po wszczepieniu ich do tkanek myszy [10]. Model kancerogenezy z udziałem CSC zakłada, że najważniejszym pośrednim etapem determinującym powstawanie złośliwego lub łagodnego guza mogą być komórki preCSC (Rysunek 1). Mechanizmy determinujące kierunek różnicowania się tych komórek nie zostały w pełni wyjaśnione.

2. Charakterystyka najważniejszych markerów CSC

Na powierzchni CSC zidentyfikowano liczne markery, jednak większość z nich ulega ekspresji nie tylko na komórkach danego nowotworu, ale również na prawidłowych komórkach macierzystych, co zdecydowanie utrudnia wdrożenie nowej metody leczenia onkologicznego. Najbardziej przydatna w celu identyfikacji CSC okazała się glikoproteina CD133, znana również jako Prolin 1 (PROM1). CD133 ulega ekspresji na zdrowych komórkach, jak np.: progenitorowe

komórki nabłonkowe lub komórki brodawki nerkowej, komórki gruczołu mlekowego i ślinianek, ale także na komórkach nowotworowych raka żołądka, prostaty, piersi i glejaków. Prawdopodobnie, CD133 odpowiada za zwiększenie oporności nowotworów na chemioterapię, jednak do tej pory nie jest wykorzystywany, jako wskaźnik prognostyczny pogorszenia stanu zdrowia chorego [2, 11, 12].



Rysunek 1. Schemat powiązań rozwojowych komórek macierzystych, preCSC (*precancerous stem cell*) i CSC (*cancer stem cells*) w przebiegu kancerogenezy, decydujących o kierunku rozwoju guza. Ten model zakłada, że prekursorami CSC są komórki macierzyste [opracowanie własne]

CD44 to glikoproteina pełniąca funkcję receptora kwasu hialuronowego i uczestnicząca w podziałach komórkowych, angiogenezie oraz prezentacji czynników wzrostu, co czyni ją ważnym uczestnikiem kluczowych procesów życiowych komórek prawidłowych i CSC. Występuje na powierzchni CSC w raku piersi, trzustki, pęcherza moczowego i prostaty [2, 11, 12]. Antygen CD24, znany jako HSA lub specyficzny antygen nabłonkowy, ulega ekspresji na limfocytach B i T oraz neuroblastach, keratynocytach i włóknach mięśniowych. Wiąże się z selektyną P obecną na aktywowanych komórkach śródbłonna naczyniowego. Ulega ekspresji na po-

wierzchni CSC raka piersi, trzustki, przełyku i wątroby [2, 11, 12].

Glikoproteina CD105, znana jako endogлина, wchodzi w skład receptora TGF- β i jest obecna na komórkach śródbłonna naczyniowego. U myszy spełnia kluczową rolę już w stadium embrionalnym, ponieważ jej nieobecność powoduje śmierć zarodka [13]. Występuje na powierzchni CSC w raku nerki i może być potencjalnym celem terapii przeciwnowotworowych. Udało się nawet stworzyć szczepionkę DNA zawierającą atenuowane bakterie *Salmonella Typhimurium*, będące nośnikiem CD105, co pozwoliło na zniszczenie komórek nowotworowych oraz naczyń krwionośnych guza [14].

3. Rola sygnalizacji wewnątrzkomórkowej w powstawaniu CSC

Procesy proliferacji i samoodnawiania komórek macierzystych zachodzą dzięki funkcjonowaniu licznych szlaków sygnalizacyjnych. Dysfunkcja tych szlaków może być przyczyną powstania CSC [1]. W regulację samoodnawiania zarówno komórek macierzystych, jak

i CSC zaangażowane są m.in. szlaki: Hedgehog, Wnt i Notch oraz geny supresorowe i onkogenne, np. Bmi-1. Liczne badania sugerują, że przeprogramowanie epigenetyczne (acetylacja histonów i zmiana struktury chromatyny) hamuje aktywność CSC w powstawaniu guza [3].

3.1. Szlak Hedgehog i protoonkogen Bmi-1

Szlak Hedgehog (Hh) odgrywa istotną rolę w regulacji CSC, a mutacja genów składników szlaku indukuje proces nowotworowy. Szlak ten składa się z transbłonowego receptora – Ptch (*Patched*), działającego jako negatywny regulator, aktywatora Smo (*Smoothed*) oraz cytoplazmatycznego kompleksu regulującego czynniki transkrypcyjne z rodziny Gli (Rysunek 2). Prawidłowy przebieg ścieżki sygnalizacyjnej Hh jest zależny od przyłączenia ligandu Hedgehog do receptora Ptch. W wyniku tego Smo aktywuje kaskadę zdarzeń w komórce prowadzącą do translokacji czynników transkrypcyjnych Gli do jądra komórkowego i aktywacji docelowych genów. Aktywacja białka Smo powoduje zwiększenie syntezy Ptch1, co w konsekwencji prowadzi do zahamowania proliferacji. Natomiast brak stymulacji receptora Ptch przez ligand Hedgehog wpływa hamująco na receptor Smo. Mutacje genu jednego z białek występujących w szlaku oraz nadekspresja liganda Hh powodują niekontrolowaną proliferację CSC [15].

Istnieją dwa główne modele tłumaczące związek rozwoju nowotworu ze szlakiem Hh. Jeden z nich zakłada, że ligandy dla Hh są głównie produkowane przez komórki nowotworowe, które stymulują powstawanie samo-odnawiających się CSC [16]. Drugi sugeruje,

że ligandy dla Hh są nadmiernie wydzielane przez komórki guza, które wpływają na pobliskie komórki zrębu prowadząc do niekontrolowanej proliferacji i wzrostu guza [17]. Pierwszym inhibitorem szlaku Hh była cyklopamina i jej analog KAAD-cyklopamina, które znacznie zmniejszają potencjał proliferacyjny komórek nowotworowych [18].

Defekt w ścieżce Hh powiązany z brakiem ligandu Shh jest utożsamiany z wrodzoną holoprocencefalią [19]. Mutacja genu Ptch1 i Smo jest związana z wystąpieniem raka płaskonabłonkowego płuc oraz rdzeniaka zarodkowego (medulloblastoma), który jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych pojawiających się w okresie dzieciństwa. Udowodniono również, że szlak ten odgrywa istotną rolę w powstawaniu glejaka, raka piersi, przełyku, żołądka, trzustki i prostaty [20]. W przypadku raka przewodu pokarmowego i trzustki udowodniono, że to nie mutacja prowadzi do wystąpienia choroby lecz nieregularna ekspresja ligandu dla ścieżki Hh [21].

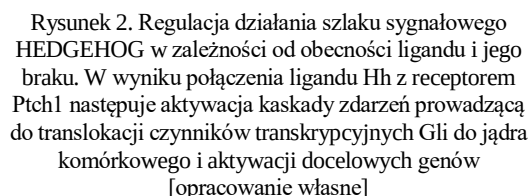
Głównym efektem szlaku Hh jest protoonkogen Bmi-1. U myszy, Bmi-1 ma zasadnicze znaczenie w krwiotworzeniu oraz regulacji neuronalnych komórek macierzystych. Natomiast u człowieka bierze udział w regulacji białaczkowych komórek macierzystych, które

Wzrost aktywności szlaku Hh prowadzi do wzrostu ekspresji protoonkogenu Bmi-1. Nadekspresja Bmi-1 prowadzi do wzrostu aktywności telomerazy (hTERT; *human telo-*

merase reverse transcriptase). Dzięki temu komórki zyskują nieśmiertelność. Ekspresja tego protoonkogenu prowadzi do transformacji komórek, lecz nie wpływa na zablokowanie punktów kontrolnych w podziałach komórkowych [23]. Nadmiar białka Bmi-1 i brak supresorów nowotworowych promuje proliferację komórek i utrudnia ekspresję genów proapoptycznych [24]. Bmi-1 uczestniczy w powstawaniu CSC poprzez indukcję nieśmiertelności w komórkach [25].

Ścieżka sygnałowa Wnt (Rysunek 3) odgrywa istotną rolę w embriogenezie, proliferacji, różnicowaniu i przeżywalności komórek oraz w utrzymaniu integralności nisz komórek macierzystych. Rozróżniamy ścieżkę niekanoniczną, zależną od jonów wapnia oraz kanoniczną, zależną od beta-keniny.

Aktywacja ścieżki niekanonicznej następuje poprzez przyłączenie ligandu Wnt do receptora Frizzled, a przekazanie sygnału odbywa się przez aktywację heterodimerycznych białek G z udziałem jonów wapnia. Końcowym etapem jest aktywacja transkrypcji docelowych genów.

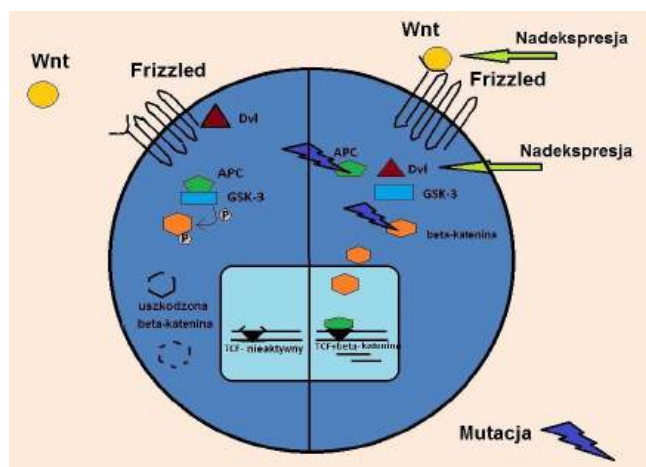


kateniny. Podobny efekt występuje w przypadku nadekspresji ligandu Wnt i białka Dvl (*Dishevelled*). W procesie nowotworzenia dominuje ścieżka kanoniczna. Zaburzenia szlaku sygnalizującego Wnt prowadzą do niekontrolowanej proliferacji i tworzenia przerzutów nowotworowych [26].

Ścieżka Wnt może odegrać istotną rolę w powstawaniu raka jelita grubego, prostaty, jajnika oraz białaczki szpikowej. Nadekspresja genów odpowiedzialnych za włączanie szlaku Wnt, powoduje zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia raka gruczołu mlekowego u myszy [1]. Mutacja genu czynnika APC powoduje uszkodzenie kompleksu degradującego β -kateniny. W konsekwencji jest ona gromadzona w jądrze komórkowym prowadząc do stałego pobudzenia transkrypcji docelowych

genów. Podobny efekt może powstać w wyniku mutacji genu β -kateniny i zwiększeniu jej ilości w formie stabilnej, odpornej na degradację. CSC raka jelita grubego wykazują nadmierną

ekspresję ligandu Wnt [27]. W przypadku raka drobnokomórkowego płuc zaburzenie szlaku Wnt polega na nadekspresji Dvl-3 [28].



Rysunek 3. Regulacja działania szlaku sygnałowego WNT w zależności od pobudzenia receptora Fzd ligandem wnt i jego braku. W wyniku pobudzenia receptora Fzd stabilna beta-katenina powoduje transkrypcję docelowych genów [opracowanie własne]

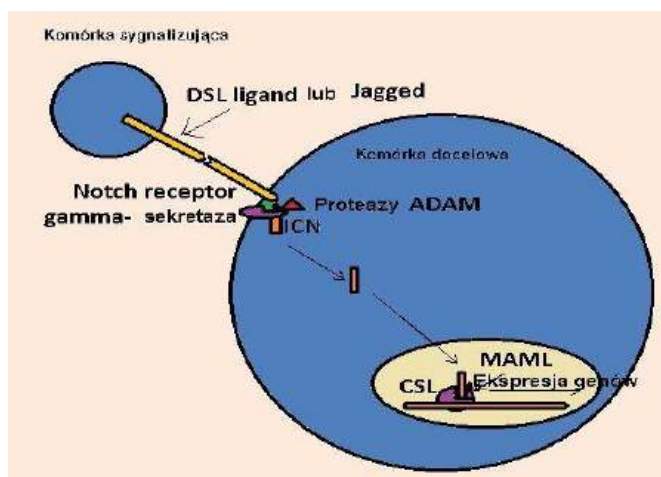
Ścieżka sygnałowa Notch jest ewolucyjnie konserwatywna. Receptory błonowe – białka Notch – występują zarówno u bezkręgowców, jak i kręgowców. Receptory Notch (1-4) są integralnymi białkami błonowymi, składającymi się z trzech domen: zewnątrzkomórkowej, transbłonowej i cytoplazmatycznej. Po połączeniu się jednego z ligandów DSL (*Delta-like1*): DII1, DII3, DII4, Jagged1 lub Jagged2 z jednym z czterech receptorów Notch (1-4) dochodzi do aktywacji ścieżki sygnałowej. To w konsekwencji prowadzi do obróbki proteolitycznej receptora Notch przy udziale gamma sekretazy i proteaz ADAM, i uwolnienia domeny cytoplazmatycznej receptora (ICN). Następnie, domena ICN jest transportowana do jądra komórkowego, gdzie łączy się z czynnikami rodziny CSL i MAML, prowadząc do ekspresji genów docelowych (Rysunek4). Aktywacja tego szlaku jest niezbędna do utrzymywania zdolności komórek macierzystych do samoodnawiania. U ssaków

3.3. Szlak Notch

szlak ten jest zaangażowany głównie w regulację funkcji komórek krwiotwórczych [29].

Ścieżka Notch pełni ważne funkcje w powstawaniu raka szyjki macicy, płuc, okrężnicy, prostaty oraz trzustki. Mutacja ligandu Notch-1 jest odpowiedzialna za wysokie, aż 50% prawdopodobieństwo wystąpienia białaczki szpikowej [30].

W leczeniu glioblastomy i rdzeniaka zarodkowego stosuje się inhibitor gamma sekretazy, powodując spadek liczby CSC, a także zmniejszenie ekspresji genów HES1 i HES5 (geny czynników transkrypcyjnych). W konsekwencji prowadzi to do zahamowania proliferacji CSC oraz do indukcji apoptozy [31, 32]. Ekspresja genu HES1 powoduje zwiększenie inwazyjności CSC, natomiast wzrost aktywności białka Deltex (pozytywny regulator ścieżki Notch) hamuje powstawanie przerzutów [33]. Ponadto wykazano, iż szlak ten pełni ważną rolę w rozwoju unaczynienia nowotworu [5].



Rysunek 4. Regulacja działania ścieżki NOTCH poprzez połączenie ligandu DSL z receptorem Notch. Kompleks ten aktywuje ścieżkę sygnalizacyjną, uwalniając ICN, który aktywuje transkrypcję docelowych genów [opracowanie własne]

4. Macierzyste komórki nowotworowe jako cel terapeutyczny

Hipoteza o udziale CSC w rozwoju chorób nowotworowych jest już na tyle powszechnie akceptowana w świecie medycyny, że trwają próby opracowania skutecznego sposobu na ich wyeliminowanie z organizmu chorego. Poważną przeszkodą w skutecznej terapii jest oporność CSC, zarówno na chemio-, jak i radioterapię. Dlatego też szczególnym zain-

teresowaniem cieszą się możliwości zastosowania zdecydowanie bezpieczniejszej, terapii celowanej. Obecnie badania naukowe koncentrują się na czterech głównych strategiach ukierunkowanych na: markery CSC, transportery ABC, ścieżki sygnałowe oraz mikrośrodowisko CSC [11].

4.1. Terapie celowane w markery CSC

Dotychczasowe badania wykazują, że terapie celowane w markery mają dobrą skuteczność, ale wiążą się z ryzykiem uszkodzenia zarówno CSC, jak i komórek prawidłowych. W badaniach tych użyto przeciwciał łączących się swoiście z CD44 w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML) i raka piersi. Zastosowano

również przeciwciała anti-CD133 w glejaku wielopostaciowym, a następnie naświetlano CSC laserem emitującym fale świetlne w zakresie podczerwieni, dzięki czemu fototermliza wywołana przez nanorurki zabiła komórki docelowe [34].

4.2. Terapie celowane w transportery ABC

Transportery ABC to białka błonowe zdolne do wiązania i hydrolizy ATP, w wyniku której powstaje energia niezbędna do przemieszczenia substancji przez błonę komórkową. Umożliwiają one komórkom pozbycie się toksyn. Jednak, z drugiej strony, odpowiadają również za oporność nowotworów na chemioterapię [35]. W zjawisku oporności wielolekowej (MDR) uczestniczą takie transportery ABC, jak glikoproteina P (Pgp), BCRP i MRP-1. Pierwsze stosowane w terapiach inhibitory transporterów np. werapamil, chinina oraz cyklosporyna A,

były skierowane przeciwko Pgp [36]. Podczas ostatnich badań zastosowano błękit metylenowy jako fotouczulacz w terapii fotodynamicznej (PDT), zwiększający skuteczność działania dokсорubicyny, co zahamowało proliferację komórek nowotworowych oraz spowolniło ich wzrost [37]. Wykazano, że ścieżka sygnałowa Hedgehog reguluje ekspresję MDR1 i BCRP/ABCG2, a cyklopamina pozwala częściowo spowolnić ich syntezę, dzięki czemu wzrasta efektywność stosowanych leków przeciwnowotworowych [38].

4.3. Terapie celowane w ścieżki sygnałowe

Do ścieżek sygnałowych biorących udział w różnicowaniu, samoodnowie i indukowaniu sygnałów antyapoptotycznych CSC, jak i prawidłowych komórek należą: Notch, Wnt/ β -katenina, Hedgehog, PI3K/Akt, JAK/STAT oraz Nf κ B [11]. W badaniach zastosowano przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko regionowi NRR (*negative regulatory region*) receptora NOTCH3, hamujące działanie ligandów DSL aktywujących ścieżkę NOTCH [39]. Okazało się również, że w raku piersi, w CSC aż 8-krotnie wzrasta aktywność receptora NOTCH4, przewyższając wielokrotnie aktywność NOTCH1. Dlatego też, sugeruje się, że aby zwiększyć efektywność terapii oraz zapobiec nawrotowi guza jej głównym celem powinno być hamowanie NOTCH4 [40].

Ścieżka sygnałowa Hedgehog jest najbardziej aktywna podczas wzrostu i rozwoju komór-

rek. Wraz z ich dojrzewaniem dochodzi do jej stopniowego wyciszania. W niektórych typach chorób nowotworowych np.: w szpiczaku mnogim, glejaku, raku piersi i prostaty, Hh wykazuje zwiększoną aktywność w CSC. Hamowanie ścieżki Hh poprzez stosowanie shRNA skierowanych przeciwko genowi SMO spowodowało obniżenie częstości przerzutowania, a cyklopamina lub siRNA działające na SMO, GLI1 i GLI2 (*glioma-associated oncogenes*), których ekspresja na powierzchni CSC była wyraźnie widoczna podczas badań nad nowotworem śródmiąższowym okrężnicy, pozwoliła na zmniejszenie ilości podziałów i indukowanie apoptozy komórek nowotworowych. [41]. Niedawno został zatwierdzony przez Agencję Żywności i Leków (FDA) w USA i przyjęty do użytku wismodegib, pierwszy lek hamujący Hh, działający na SMO w leczeniu raka podstawniokomórkowego

skóry (BCC). Trwają badania nad skutecznością innych, podobnie działających związków, jak BMS-833923 (XL139) lub LDE225 w rdzeniaku zarodkowym [41, 42].

Szlak Wnt/ β -katenina prawdopodobnie uczestniczy w transkrypcji genu MDR1 odpowiedzialnego za lekooporność CSC. Dlatego modulacja tego szlaku ma kluczowe znaczenie dla efektywności terapii onkologicznych. Wykazano np. że celem działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSAID), jak np. aspiryny, jest co prawda cyklooksygenaza (COX), jednak jednym z ich potencjalnych celów jest

również hamowanie ścieżki Wnt [43]. Retinoidy lub aktywne formy witaminy D3 rywalizują z β -kateniną o przyłączenie do czynnika transkrypcyjnego TCF aktywującego geny szlaku Wnt [44]. Do celów terapeutycznych użyto również przeciwciał anti-Wnt-1 (w raku jelita grubego) i anti-Wnt-2 (w czerniaku złośliwym), co dało obiecujące rezultaty [45, 46].

Wykazano także, iż szlaki hamujące apoptozę i wzmagające lekooporność nowotworów zależne od Nf κ B, można hamować podając ditiokarbaminian pirolidyny (PDTC) lub paklitaksel z kurkumą [47, 48].

4.4. Terapie celowane w mikrośrodowisko CSC

Mikrośrodowisko CSC stwarza warunki, które będą wpływały na ich przeżywalność. Hipoksja, w jakiej znajdują się komórki pobudza je do wytwarzania czynnika VEGF odpowiedzialnego za angiogenezę, umożliwiającą rozrost nowotworu i powstawanie przerzutów [49]. W celu zahamowania tego procesu u chorych na raka jelita grubego stosuje się bewacyzumab. Naukowcy wykorzystali rów-

nież kolejną cechę tego mikrośrodowiska, jaką jest słabo kwasowe pH pozwalające na transport miceli uformowanych w procesie dializy do komórek nowotworowych, które broniąc się uszkadzają ich rdzeń, dzięki czemu dochodzi do uwolnienia z wnętrza miceli doksykyliny działającej przeciwnowotworowo [50].

5. Podsumowanie

W celu zwiększenia skuteczności terapii onkologicznych należy przede wszystkim poznać przyczynę niepowodzeń stosowanych obecnie metod leczenia. Wiadomo, że CSC odgrywają istotną rolę w powstawaniu, rozwoju i nawracaniu nowotworu. Obecnie prace skupiają na pokonaniu lekooporności CSC

oraz odkryciu markera, który pozwoliłby na ich lepszą identyfikację. Terapie eliminujące CSC są nadal w fazie testowej, jednak dają pozytywne rezultaty, co może się przyczynić w przyszłości do znacznej poprawy skuteczności leczenia pacjentów onkologicznych.

Literatura

1. Spillane J. B., Micheal A. Henderson *Cancer stem cells*, A Review Science For Surgeons 77 (2007), s. 464-468
2. Bose, Shenoy, *The Stem Cell versus Cancer and Cancer Stem Cell, Intricate Balance Decides Their Respective Usefulness or Harmfulness in the Biological System*, Stem Cell Research & Therapy, 4 (2014)
3. Read T. A., Fogarty M. P., Markant S. L., McLendon R. E., Wei Z., Ellison D. W., Febbo P. G., Wechsler-Reya R. J. *Cancer Cell* 15, (2009) s.135-147
4. Scherzed A., Hackenberg S., Radeloff A., Froelich K., Rak K., Hagen R., Kleinsasser N. *Human Mesenchymal. Stem Cells Promote Cancer Motility and Cytokine Secretion in vitro*, Cells Tissues Organs, 198 (2013), s. 327-37
5. Gupta P. B., Chaffer C. L., Weinberg R. A. *Cancer stem cells: mirage or reality?* Nat. Med. 15, (2009) s.1010-1012
6. Ailles L. E., Weissman I. L. *Cancer stem cells in solid tumors*, Biotechnology, 18 (2007), s. 460-6
7. Han L., Shi S., Gong T., Zhang Z., Sun X. *Cancer stem cells: therapeutic implications and perspectives in cancer therapy*, Acta Pharmaceutica Sinica B, 3 (2013), s. 65-75
8. Clarke M. F., Dick J. E., Dirks P. B., Eaves C. J., Jamieson C. H., Jones D. L, *Cancer stemcells – perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells*, Cancer Research, 66 (2006), s. 9339-44
9. Alison M. R., Lim S. M., Nicholson L. J, *Cancer stem cells: problems for therapy?* The Journal of Pathology, 223 (2011), s. 147-161
10. Alison M. R., Islam S., Wright N. A. *Stem cells in cancer: instigators and propagators?*, Journal of Cell Science, 123 (2010), s. 2357-2368
11. Chen K., Huang Y., Chen J. *Understanding and targeting cancer stem cells: therapeutic implications and challenges*, Acta Pharmacologica Sinica, 34 (2013), s. 732-740
12. Karsten U., Goletz S. *What makes cancer stem cell markers different?*, Springer Open Journal, 2 (2013)

13. Duff S. E., Li C., Garland J. M., Kumar S. *CD105 is important for angiogenesis: evidence and potential applications*, FASEB Journal, 17 (2003), s. 984-992
14. Jarosz M., Szala S. *Endoglin jako cel terapii przeciwnowotworowej*, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 67 (2013), s. 79-89
15. Peacock C. D., Wang Q., Gesell G. S., Corcoran-Chwartz I., Jones E., Kim J., Devereux W. L., Rhodes J. T., Huff C. A., Beachy P. A., Watkins D. N., Matsui W. *Hedgehog signaling maintains a tumor stem cell compartment in multiple myeloma*, Proc Natl Acad Sci USA 104 (2007) s. 4048-4053
16. Jiang J. Hui C. C. *Hedgehog signalling in development and cancer*, Developmental Cell, 15 (2008), s. 801-812
17. Yauch R. L., Gould S. E., Scales S. J., Tang T., Tian H., Ahn C. P. Marshall D., Fu L., Januario T., Kallop D., Nannini-Pepe M., Kotkow K., Marsters J. C., Rubin L. L., de Sauvage F. J. *A paracrine requirement for hedgehog signaling in cancer*, Nature 18 (2008), s. 406-10
18. Varjosalo M., Taipale J. *Hedgehog: functions and mechanisms*, Genes Dev 22 (2008), s. 2454-2472
19. Balordi F., Fishell G. *Hedgehog signaling in the subventricular zone is required for both the maintenance of stem cells and the migration of newborn neurons*, J. Neurosci. 27 (2007), s. 5936-5947
20. Clement V.; Sanchez P. de Tribolet N. et al. *HEDGEHOG-GLI1 signaling regulates human glioma growth, cancer stem cell self-renewal, and tumorigenicity*, Curr Biol 17(2007), s.165-72
21. Eaton S. *Multiple roles for lipids in the Hedgehog signalling pathway*, Nat Rev Mol Cell Biol., 9(2008), s.437-45
22. Mihic-Probst D., Kuster A., Kilgus S., Bode-Lesniewska B., Ingold-Heppner B., Leung C., Storz M., et al. *Consistent expression of the stem cell renewal factor BMI-1 in primary and metastatic melanoma*, Int J Cancer, 121 (2007) s.1764-1770
23. Liu S., Dontu G., Mantle I. D. *Hedgehog signaling and Bmi-1 regulate self-renewal of normal and malignant human mammary stem cells*, Cancer Research, 66 (2006), s. 6063-71
24. Lukacs R. U., Memarzadeh S., Wu H., Witte O. N. *Bmi-1 is a crucial regulator of prostate stem cell self-renewal and malignant transformation*, Cell Stem Cell 7 (2010), s.682-693
25. Zhang F., Sui L., Xin T. *Correlations of BMI-1 expression and telomerase activity in ovarian cancer tissues*, Exp Oncol 30 (2008), s.70-74
26. Kosiński K., Dobrzyń A. *Szlak sygnałowy Wnt i jego rola w regulacji metabolizmu komórki*, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 67 (2013), s. 1098-1108
27. Vermeulen L., De Sousa F., Melo E., M. van der Heijden, Cameron K., Joan H. de Jong, Borovski T., Jurriaan B. Tuynman, Todaro M., Merz Ch., Rodermond H., Martin R. Sprick, Kemper K., Dick J. Richel, Stassi G., Medema J. P. *Wnt activity defines colon cancer stem cells and is regulated by the microenvironment*, Nature Cell Biology, 12 (2010), s. 468-476
28. Klaus A., Birchmeier W. *Wnt signalling and its impact on development and cancer*, Nature Reviews, 8 (2008)
29. Sitnik K., Cichy J. *Udział techniki warunkowej inaktywacji genów opartej na systemie Cre-loxP w postępie wiedzy na temat roli receptorów Notch*, Postępy Biochemii, 52 (2006), s. 49-55
30. Muller J. M., Chevrier L., Cochard S., Meunier A. C., Chadeneau C. *Hedgehog, Notch and Wnt developmental pathways as targets for anti-cancer drugs*, Drug Discov Today Disease Mechanism, 4(2007), s.285-291
31. Fan X., Matsui W., Khaki L., Stearns D., Chun J., Yue-Ming Li, Eberhart C. G. *Notch Pathway Inhibition Depletes Stem-like Cells and Blocks Engraftment in Embryonal Brain Tumors*, Cancer Research, 66 (2006), s. 7445-52
32. Chen J., Kesari, Rooney Ch., Peter R. Strack, Chen J., Shen H., Wu L., Griffin J. D. *Inhibition of Notch Signaling Blocks Growth of Glioblastoma Cell Lines and Tumor*, Neurospheres Genes Cancer, 1 (2010), s. 822-35
33. Zhang P., Yang Y., Nolo R., Zweidler-McKay P. A., Hughes D. P. *Regulation of NOTCH signaling by reciprocal inhibition of HES1 and Deltex 1 and its role in osteosarcoma invasiveness*, Oncogene, 29 (2010), s. 2916-26
34. Wang C. H., Chiou S. H., Chou C. P., Chen Y. C., Huang Y. J., Peng C. A. *Photothermal ablation of glioblastoma stem-like cells targeted by carbon nanotubes conjugated with CD133 monoclonal antibody*, Nanomedicine, 7 (2011), s. 69-79
35. Dean M. *ABC transporters, drug resistance, and cancer stem cells*, Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia, 14 (2009), s. 3-9
36. Bamburowicz-Klimkowska M., Szutowski M. M. *Strategie walki ze zjawiskiem oporności wielolekowej nowotworów*, Biuletyn Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, 1 (2012), s. 1-8
37. Khadair A., Chen D., Patil Y., Ma L., Dou Q. P., Shekhar M. P., Panyam J. *Nanoparticle-mediated combination chemotherapy and photodynamic therapy overcomes tumor drug resistance*, Journal of controlled Release, 141 (2010), s. 137-144
38. Sims-Mourtada J., Izzo J. G., Ajani J., Chao K. S. C. *Sonic hedgehog promotes multiple drug resistance by regulation of drug transport*, Oncogene, 26 (2007), s. 5674-5679
39. Li K., Li Y., Wu W., Gordon W. R., Chang D. W., Lu M., Scoggin S., Fu T., Vien L., Histen G., Zheng J., Martin-Hollister R., Duensing T., Singh S., Blacklow S. C., Yao Z., Aster J. C., Zhou B. S. *Modulation of Notch signaling by antibodies specific for the extracellular negative regulatory region of NOTCH3*, The Journal of Biological Chemistry, 283 (2008), s. 8046-8054
40. Harrison H., Farnie G., Howell S. J., Rock R. E., Stylianou S., Brennan K. R., Bundred N. J., Clarke R. B. *Regulation of Breast Cancer Stem Cell Activity by Signalling Through the Notch4 Receptor*, Cancer Research, 70 (2010)

41. Merchant A. A., Matsui W. *Targeting Hedgehog – a Cancer Stem Cell Pathway*, Clinical Cancer Research, 16 (2010)
42. Diaz A. Jr, Coughlin C. M., Weil S. C., Fishel J., Gounder M. M., Lawrence S., Azad N., O'Shannessy D. J., Grasso L., Wustner J., Ebel W., Carvajal R. D. *A first-in-human phase I study of MORAb-004, a monoclonal antibody to endosialin in patients with advanced solid tumors*, Clinical Cancer Research, 21 (2014)
43. Novellasedemunt L., Antas P., Vivian S., Li W. *Targeting Wnt signaling in colorectal cancer. A Review in the Theme: Cell Signaling: Proteins, Pathways and Mechanisms*, American Journal of Physiology – Cell Physiology, 8 (2015), s. 511-521
44. Fang D. et al. *Phosphorylation of β -catenin by AKT promotes β -catenin transcriptional activity*, J. Biol. Chem. 282 (2007), s.11221-11229
45. He B., Reguart N., You L., Mazieres J., Xu Z., Lee A.Y., Mikami I., McCormick F., Jablons D.M. *Blockade of Wnt-1 signaling induces apoptosis in human colorectal cancer cells containing downstream mutations*, Oncogene, 24 (2005), s. 3054-3058
46. You L., He B., Xu Z., Uematsu K., Mazieres J., Naoaki F., Mikami I., Reguart N., McIntosh J.K., Kashani-Sabet M., McCormick F., Jablons D. M. *An anti-Wnt-2 monoclonal antibody induces apoptosis in malignant melanoma cells and inhibits tumor growth*, Cancer Research, 64 (2004)
47. Fan L., Li F., Zhang H., Wang Y., Cheng Ch., Li X., Gu Ch., Wu Ch. *Co-delivery of PDTC and doxorubicin by multifunctional micellar nanoparticles to achieve active targeted drug delivery and overcome multidrug resistance*, Biomaterials, 31 (2010), s. 5634-5642
48. Ganta S., Amiji M., *Coadministration of Paclitaxel and curcumin in nanoemulsion formulations to overcome multidrug resistance in tumor cells*, Molecular pharmaceutics, 6 (2009), s. 928-939
49. Loges S., Schmidt T., Carmeliet P. *Mechanisms of resistance to anti-angiogenic therapy and development of third-generation anti-angiogenic drug candidates*, Genes & Cancer, 1 (2010), s. 12-25
50. Lee E. S., Gao Z., Kim D., Park K., Kwon I. Ch., Bae Y. H. *Super pH-sensitive Multifunctional Polymeric Micelle for Tumor pH Specific TAT Exposure and Multidrug Resistance*, Journal of Controlled Release, 129 (2008), s. 228-236

Zróźnicowanie fenotypowe i funkcjonalne makrofagów w kontekście ich wpływu na odpowiedź przeciwnowotworową

The phenotype and functional differentiation of macrophages and their role in the antitumor response

Wioleta Kowalska

wioleta.kowalska91@gmail.com, Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, www.umlub.pl

Małgorzata Waldowska

malgorzatawaldowska@gmail.com, Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, www.umlub.pl

Agnieszka Bojarska-Junak

agnieszka.bojarska-junak@umlub.pl, Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, www.umlub.pl

Streszczenie

Makrofagi są komórkami wywodzącymi się z monocytów. Wyróżniono dwie drogi polaryzacji makrofagów, które są uwarunkowane aktualnie panującymi warunkami mikrośrodowiska. Na podstawie różnic w ekspresji markerów powierzchniowych oraz w sygnałach aktywujących, populacje makrofagów podzielono na aktywowane klasycznie makrofagi (fenotyp M1) oraz alternatywnie (fenotyp M2). Makrofagi M1 posiadają właściwości prozapalne związane z profilem uwalnianych cytokin (IL-1 β , IL-12, IL-6, IL-23, TNF- α), sprzyjające rozwojowi odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego. Z kolei makrofagi M2 uwalniają szereg cytokin przeciwzapalnych, mobilizując odpowiedź immunologiczną typu Th2. Populacja makrofagów M2 została podzielona na 4 podtypy: M2a, M2b, M2c i M2d. Makrofagi M2d nazywane również makrofagami TAM, odgrywają znaczącą rolę w modulowaniu odpowiedzi immunologicznej w chorobach nowotworowych. Warto podkreślić, iż makrofagi wywierają wpływ cytostatyczny na komórki pronowotworowe. Wykazują również zdolność do niszczenia komórek nowotworowych za pośrednictwem mechanizmu cytotoksyczności zależnej lub niezależnej od przeciwciał.

Słowa kluczowe: makrofagi, polaryzacja, fenotyp M1 i M2, cytokiny, TAM

Abstract

Macrophages are a heterogeneous group of cells derived from monocytes. These cells have the ability to polarize under the influence of actual microenvironment conditions. Macrophages can be divided into two main subpopulations: classically activated macrophages (M1) and alternatively activated macrophages (M2). Classical activation pathway triggered by inflammatory mediators (IFN- γ and IL-1 β) results in forming macrophages M1, which secrete proinflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-12, IL-6, IL-23, TNF- α . They promote Th1 response. Whereas, a population of M2 macrophages is associated with anti-inflammatory reactions through mobilization of type Th2 cells. M2 macrophages' population is divided into 4 subtypes: M2a, M2b, M2c and M2d. However, especially M2d macrophages also called TAMs play a significant role in modulating the immune response in cancers. Macrophages have a cytostatic effect on the tumor cells. They also have the ability to kill cancer cells through a mechanism of Macrophage-Mediated Cytotoxicity (MTC) or Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity (ADCC).

Key words: macrophages, polarization, phenotype M1 and M2, cytokines, TAM

1. Wprowadzenie

Makrofagi są komórkami jednojądrzastymi, pełniącymi kluczową rolę w nieswoistej odpowiedzi immunologicznej. Ich bezpośrednimi prekursorami są monocyty, które migrują z krwi obwodowej do tkanek, zasiedlając je. W obecności m.in. czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) i czynnika stymulującego tworzenie kolonii makrofagów (M-CSF) ulegają ostatecznie przekształceniu w makrofagi o specyficznych cechach fenotypowych i funkcjo-

nalnych [1, 2]. Grupa makrofagów tkankowych jest dość heterogenna; w zależności od lokalizacji zalicza się do niej, np. komórki Browicza-Kupffera zatok wątrobowych, komórki dendrytyczne skóry oraz komórki miokrogleju centralnego układu nerwowego [1, 2].

Jeszcze do niedawna makrofagi uważano jedynie za jednojądrzaste komórki żerne, których rola ogranicza się do zniszczenia patogenu. Obecnie wiadomo, że zaangażowanie makrofagów w kształtowanie odpowiedzi immunologicznej jest znacznie szersze, a same

makrofagi są traktowane jako jedne z najważniejszych komórek układu immunologicznego cechujące się złożonością oraz wielostronnością w działaniu [1]. Makrofagi uczestniczą w licznych reakcjach zachodzących w naszym organizmie, m.in. regulują przebieg procesu zapalnego, mają zdolność zwalczania patogenów m.in. wirusów, bakterii i grzybów. Oprócz tego należą one do komórek prezentujących antygeny limfocytom T pomocniczym. Ponadto wytwarzają proteazy, czynniki wzrostowe oraz proangiogenne, regulując aktywność innych komórek układu im-

munologicznego [1]. Udowodniono, że makrofagi wykazują również zdolność do niszczenia komórek nowotworowych. Odbywa się to w wyniku bezpośredniego kontaktu z komórką docelową, bądź za pośrednictwem uwalnianych mediatorów. Różnice w fenotypie, morfologii oraz zdolności funkcjonalnej makrofagów są determinowane zarówno przez rodzaj tkanki w której są zlokalizowane, jak również przez aktualne warunki mikrośrodowiska. Umiejętność przystosowania się do panujących warunków, czyni makrofagi zdolnymi do polaryzacji w kierunku M1 lub M2 [3].

2. Polaryzacja makrofagów

Immunologiczna plastyczność makrofagów, umożliwiająca im modyfikację własnego fenotypu (tzw. polaryzacja), jest uzależniona od profilu cytokin uwalnianych przez limfocyty Th1 i Th2, oraz określonych warunków mikrośrodowiska danej tkanki, w której makrofagi są zlokalizowane [4].

W przeciągu ostatnich lat odkryto istnienie dwóch typów makrofagów: M1 oraz M2. Schemat polaryzacji tych komórek przedstawia Rysunek 1. Ów podział został wprowadzony na podstawie różnic w ekspresji markerów powierzchniowych, jak również na podstawie dróg ich aktywacji. Różnicom fenotypowym wyróżnionych populacji makrofagów towarzyszą różnice funkcjonalne. Makrofagi typu M1 ulegają klasycznej aktywacji w wyniku której dochodzi do uruchomienia prozapalnych szlaków sygnalizacyjnych zależnych od NF- κ B. Proces ten zachodzi głównie w odpowiedzi na lipopolisacharyd, IFN- γ oraz inne ligandy bakteryjne receptorów TLR. Wówczas makrofagi M1 uwalniają znaczne ilości cytokin prozapalnych, tj. TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23 oraz polaryzują odpowiedź immunologiczną w kierunku Th1 [5]. IL-12 uwalniana przez makrofagi o fenotypie M1, stymuluje komórki NK do wydzielania IFN- γ . Za jego pośrednictwem makrofagi M1 działają pobudzająco na wiele komórek układu immunologicznego, w tym także na same makrofagi, przyczyniając się do uruchomienia mechanizmów cytotoksycznych. Makrofagi M1 wyróżniają się wysoką ekspresją cząsteczek kostymulujących CD80/CD86 oraz MHC klasy I [4, 6]. Ponadto, tlenek azotu (NO) wytwarzany przez makrofagi M1 ma działanie toksyczne w stosunku do komórek nowotworowych [5-7].

Alternatywna aktywacja makrofagów (w kierunku fenotypu M2) zachodzi w sytuacji wyciszenia stanu zapalnego toczącego się w naszym organizmie. Wówczas limfocyty Th2 uwalniają cytokiny przeciwzapalne, które stymulują makrofagi do przekształcania się w populację posiadającą fenotyp M2 [4, 6, 7]. Do cytokin przeciwzapalnych, zaangażowanych w ten proces należą m.in. IL-10, TGF- β oraz antagonist receptoru IL-1 (IL-1RA). Arginaza 1 oraz marker CD14 są ważnymi markerami makrofagów M2, potwierdzającymi ich wyodrębnienie się z krążących monocytów krwi obwodowej. Makrofagi M2 odgrywają istotną rolę w procesie angiogenezy nowotworu, gdyż za pośrednictwem wydzielanych czynników wzrostu naczyń VEGF (*Vascular endothelial growth factor*), IL-8, IL-23, PDGF (*Platelet derived growth factor*) oraz metaloproteinaz, sprzyjają generowaniu się nowych naczyń krwionośnych [8].

Najnowsze badania nad populacją makrofagów M2 udowadniają, iż nie jest to populacja jednorodna. Makrofagi M2 zostały podzielone na 4 podtypy: M2a, M2b, M2c i M2d. IL-4 i IL-13 wpływają na powstanie podtypu M2a. Fenotyp M2b powstaje w odpowiedzi na kompleksy immunologiczne oraz IL-1 β lub lipopolisacharyd. Z kolei IL-10, TGF- β i gliko-kortykosteroid warunkują utworzenie fenotypu M2c [7, 9]. Makrofagi M2d są nazywane makrofagami związanymi z nowotworem (ang. *Tumor associated macrophages*, TAM). Ta subpopulacja makrofagów jest indukowana głównie przez IL-6 i IL-10 [9, 10]. Każdy z wyżej wymienionych podtypów makrofagów M2 wyróżnia się podwyższoną ekspresją IL-10 oraz niskim poziomem IL-12 (fenotyp IL-10^{high}IL-12^{low}) [2, 11]. Na Rysunku 2 przedstawiono schemat różnicowania i aktywacji makrofagów.

2.1. Makrofagi związane z nowotworem (M2d, TAM)

Makrofagi TAM (M2d) stanowią pulę komórek układu immunologicznego odgrywającą istotną rolę w formowaniu się nowotworu [2]. Komórkami prekursorowymi dla TAM są komórki supresyjne pochodzenia mieloidalnego (*myeloid-derived suppressor cells*, MDSC), które naciekają guzy nowotworowe [4]. W odróżnieniu od makrofagów M2a-c, makrofagi M2d są zależne od rozwijających się w organizmie komórek nowotworowych. Makrofagi TAM pojawiają się w odpowiedzi na czynniki uwalniane przez te zmienione komórki, tj. TGF- β , IL-10, IL-6, prostaglandyna E [7, 11]. Na podstawie oceny aktywności czynnościowej oraz funkcjonalnej tych komórek ustalono, że podczas toczonego się procesu nowotworowego komórki TAM wykazują zdolność do hamowania odpowiedzi immunologicznej oraz promowania rozwoju nowotworu [1, 11]. Właściwości te są uwarunkowane profilem uwalnianych cytokin (IL-10 i TGF- β), oraz zaburzoną zdolnością do prezentacji antygenów znajdujących się na powierzchni komórek nowotworowych [7]. Udowodniono, że subpopulacja makrofagów TAM wykazuje szereg różnic czynnościowych oraz fenotypowych zależnych od stopnia zaawansowania nowotworu. Podczas inicjacji guza, TAM wykazują fenotyp populacji makrofagów M1, warunkujących aktywację prozapalnych szlaków wewnątrzkomórkowych zależnych od NF- κ B [12]. Z kolei wraz z rozwojem nowotworu, komórki te ulegają transformacji do makrofagów M2 w których dochodzi do zahamowania szlaków sygnalizacyjnych warunkujących ekspresję cytokin

prozapalnych [7]. Poza tym, makrofagi TAM posiadające fenotyp M2 wpływają na rozwój guza, stymulują jego angiogenezę oraz zwiększają ryzyko pojawienia się przerzutów, ułatwiając migrację komórek nowotworowych [9]. Warto podkreślić, że polaryzacja makrofagów TAM o fenotypie M1 do komórek M2 jest uzależniona od wielu czynników, m.in. regionu tkanki w której zlokalizowane jest ognisko nowotworu, typu nowotworu oraz jego stadium zaawansowania [6]. Dodatkowo, pro-nowotworowe komórki TAM o fenotypie M2 powstają pod wpływem cytokin i chemokin generujących mikrośrodowisko nowotworu [13, 11]. Przykładem, są TAM infiltrujące guzy lite w obszarze niedotlenienia. Komórki te posiadają aktywność arginazy-1, markera charakterystycznego dla makrofagów M2. Makrofagów M2 nie znaleziono w strefie unaczynienia [2]. Właściwe zrozumienie roli TAM w różnych stopniach zaawansowania nowotworów wymaga poznania wielu mechanizmów, stąd prace umożliwiające wyjaśnienie tych zależności są nadal kontynuowane.

Do identyfikacji makrofagów w ludzkich nowotworach wykorzystuje się barwienie immunohistochemiczne wykorzystujące przeciwciała monoklonalne anty-CD68. Komórki CD68⁺ stanowią populację makrofagów, jednak na tej podstawie nie jest możliwe zidentyfikowanie konkretnego podtypu makrofagów. Dlatego poszerzono zestaw używanych przeciwciał o marker CD163, swoisty dla makrofagów TAM. Identyfikacja makrofagów TAM, występujących w tkance nowotworowej może posłużyć za czynnik prognostyczny [14].

3. Aktywność antynowotworowa makrofagów

W wyniku odpowiedniej aktywacji makrofagi zyskują zdolność do lizy komórek nowotworowych na drodze zależnej bądź niezależnej od przeciwciał. Proces ten zachodzi pod wpływem licznych cząsteczek regulacyjnych, tj. cytokin, aktywnych form tlenu oraz metabolitów kwasu arachidonowego. Działania cytostatyczne makrofagów wobec komórek nowotworowych dotyczą zahamowania wzrostu komórek znajdujących się w fazie G1 cyklu komórkowego. Odbywa się to w wyniku cytostatycznego działania TNF, który wraz z IL-1 hamuje proliferację komórek nowotworowych w warunkach *in vitro*. W warunkach *in vivo*,

cytostatyczna aktywność makrofagów nie została jeszcze dokładnie poznana [15].

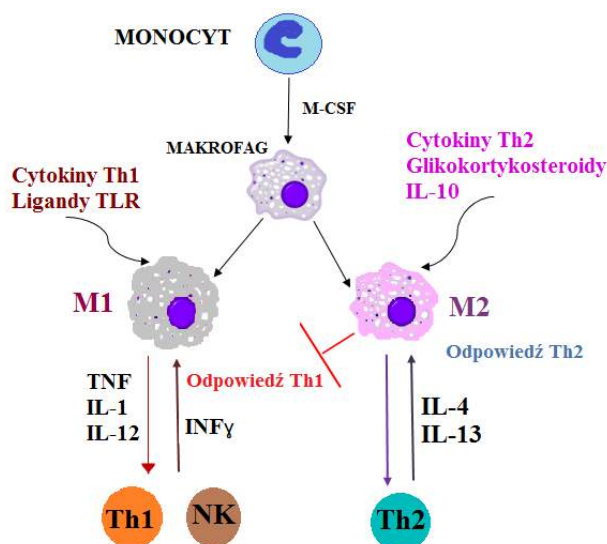
Kolejnym mechanizmem, za pomocą którego makrofagi mogą wybiórczo niszczyć komórki nowotworowe, jest cytotoksyczność niezależna od przeciwciał (*MTC- Macrophage-mediated Cytotoxicity*). Proces ten odbywa się w wyniku kontaktu makrofaga z komórką nowotworową, po związaniu aktywowane makrofagi wydzielają substancje o właściwościach potencjalnie litycznych, tj. proteazę serynową, reaktywne formy tlenu (np. H₂O₂) oraz TNF [15].

Warto również wspomnieć o cytotoksyczności zależnej od przeciwciał (ADCC-

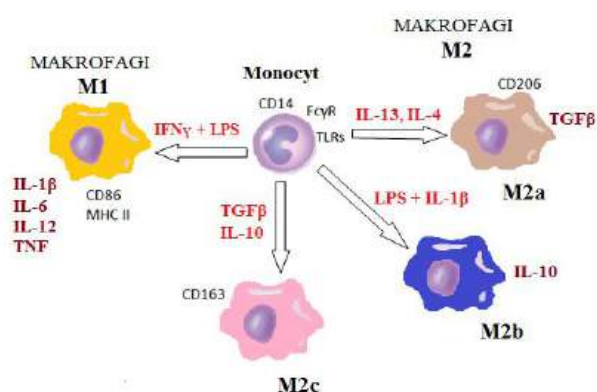
Antibody-dependent Cellular Cytotoxicity). W jej wyniku makrofag łączy się z komórką nowotworową za pośrednictwem receptora dla fragmentu Fc przeciwciała oraz przeciwciała opłaszczającego komórkę docelową. Uwalnia-
ne wówczas aktywne formy tlenu, a w szcze-

gólności H_2O_2 , wykazują efekt cytolityczny. Rola TNF oraz IFN w ADCC w warunkach *in vivo* nie jest jednoznacznie określona [15]. Powyższe strategie zostały schematycznie przedstawione na Rysunku 3.

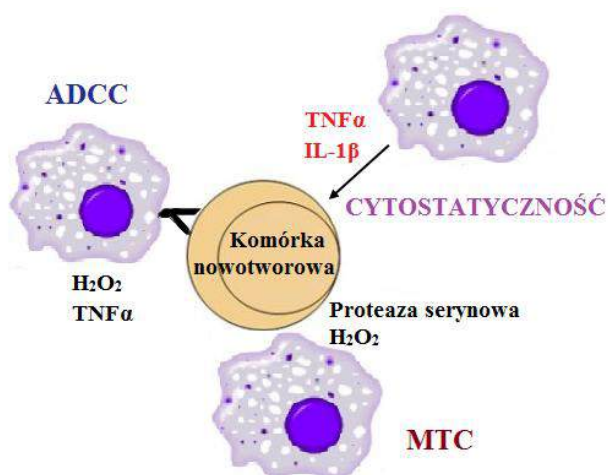
4. Rysunki



Rysunek 1. Schemat polaryzacji makrofagów.
Opracowano na podstawie [4]



Rysunek 2. Schemat różnicowania i aktywacji makrofagów – typowe aktywatory i markery.
Opracowano na podstawie [7,10]



Rysunek 3. Antynowotworowe strategie makrofagów.
Opracowano na podstawie [15]

5. Podsumowanie

Makrofagi stanowią grupę komórek charakteryzującą się zdolnością do polaryzacji, uzależnionej od aktualnie panujących warunków mikrośrodowiska. Wykazują one zdolność do polaryzacji w celu przystosowania się do zmian zachodzących w mikrośrodowisku. Wyróżniamy dwa typy aktywacji: fenotyp M1-aktywowany klasycznie oraz M2-aktywowany alternatywnie. Makrofagi M1 posiadają właściwości prozapalne związane z wydzielaniem cytokin, takich jak TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23, sprzyjających rozwojowi odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego. Z kolei

makrofagi M2 uwalniają szereg cytokin przeciwzapalnych, mobilizując odpowiedź immunologiczną typu Th2. Populacja makrofagów M2 została podzielona na 4 podtypy: M2a, M2b, M2c i M2d. Jednak to makrofagi M2d nazywane również makrofagami TAM, ze względu na właściwości immunosupresyjne i pronowotworowe odgrywają istotną rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej w chorobach nowotworowych. Przypuszcza się, że makrofagów TAM mogą być wykorzystane w terapiach przeciwnowotworowych.

Literatura

1. Lewis C.E., Pollard J.W. *Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments*, Cancer Research, 66 (2006), s. 605-612.
2. Liu Y.-C., Zou X.-B., Chai Y.-F., Yao Y.-M. *Macrophage Polarization in Inflammatory Diseases*, International Journal of Biological Sciences, 10 (2014), s. 520-529.
3. Italiani P., Boraschi D. *From monocytes to M1/M2 macrophages: phenotypical vs. functional differentiation*, Frontiers in immunology, 5 (2014), s. 1-22.
4. Allavena P., Mantovani A. *Immunology in the clinic review series; focus on cancer: tumour associated macrophages: undisputed stars of the inflammatory tumour microenvironment*, Clinical & Experimental Immunology, 167 (2012), s. 195-205.
5. Murray P.J., Allen J.E., Biswas S.K., Fisher E.A., Gilroy D.W., Goerdt S., Gordon S., Hamilton J.A., Ivashkiv L.B., Lawrence T., Locati M., Mantovani A., Martinez F.O., Mege J.L., Mosser D.M., Natoli G., Saeji J.P., Schultze J.L., Shirey K.A., Sica A., Suttles J., Udalova I., van Ginderachter J.A., Vogel S.N., Wynn T.A. *Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines*, Immunity, 41 (2014), s. 14-20.
6. Eljaszewicz A., Gackowska L., Kubiszewska I., *Aktywność makrofagów w rozwoju choroby nowotworowej. Macrophage activity in tumour development*, Współczesna Onkologia, 14 (2010), s. 1-6.
7. Nazimek K., Bryniarski K. *The biological activity of macrophages in health and disease*, Postępy Higieny I Medycyny Doświadczalnej, 66 (2012), s. 507-520.
8. Hagemann T., Biswas S.K., Lawrence T., Sica A., Lewis C.E. *Regulation of macrophage function in tumors: the multifaceted role of NF- κ B*, Blood, 113 (2009), s. 3139-3146.
9. Subimerb C., Pinlaor S., Lulitanond V., Khuntikeo N., Okada S., McGrath M.S., Wongkham S. *Circulating CD14⁺ CD16⁺ monocyte levels predict tissue invasive character of cholangiocarcinoma*, Clinical & Experimental Immunology, 161 (2010), s. 471-479.
10. Döhner H., Stilgenbauer S., Benner A., Leupolt E., Kröber A., Bullinger L., Döhner K., Bentz M., Lichter P. *Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia*, The New England Journal of Medicine, 343 (2000), s. 1910-1916.
11. Wang Q., Ni H., Lan L., Wei X., Xiang R., Wang Y. *Fra-1 protooncogene regulates IL-6 expression in macrophages and promotes the generation of M2d macrophages*, Cell Research, 20 (2010), s. 701-712.
12. Maffei R., Bulgarelli J., Fiorcari S., Bertoncelli L., Martinelli S., Guarnotta C., Castelli I., Deaglio S., Debbia G., De Biasi S., Bonacorsi G., Zucchini P., Narni F., Tripodo C., Luppi M., Cossarizza A., Marasca R. *The monocytic population in chronic lymphocytic leukemia shows altered composition and deregulation of genes involved in phagocytosis and inflammation*, Haematologica, 98 (2013), s. 1115-1123.
13. Schmieder A., Michel J., Schönhaar K., Goerdt S., Schledzewski K. *Differentiation and gene expression profile of tumor-associated macrophages*, Seminars in Cancer Biology, 22 (2012), s. 289-297.
14. Favre J., Terborg N., Horrevoets A.J.G. *The diverse identity of angiogenic monocytes*, European Journal of Clinical Investigation, 43 (2013), s. 100-107.
15. <http://bioinfo.mol.uj.edu.pl/articles/Chorobik03>

Nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży na terenie województwa śląskiego

Malignant tumors in children and adolescents from Silesia voivodship

Marta Helka

marta.helka@gmail.com, Zakład Higieny, Bioanalizy i Badania Środowiska, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.sum.edu.pl

Paulina Musiał

paulinna.musial@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Higieny, Bioanalizy i Badania Środowiska, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.sum.edu.pl

Mateusz Stojko

mateusz.stojko@gmail.com Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Higieny, Bioanalizy i Badania Środowiska, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.sum.edu.pl

Aleksandra Moździerz

amodzierz@sum.edu.pl, Zakład Higieny, Bioanalizy i Badania Środowiska, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.sum.edu.pl

Streszczenie

Celem pracy była analiza aktualnej sytuacji onkologii pediatrycznej na terenie województwa śląskiego oraz zbadanie oceny skali, częstości występowania oraz trendów zachorowań i zgonów na choroby nowotworowe, a także przedstawienie struktury zachorowań na najczęstsze nowotwory złośliwe w roku 2013. Do przeprowadzenia analizy wykorzystano podstawowe mierniki statystyczne: liczby bezwzględne, współczynniki surowe, współczynniki standaryzowane według wieku oraz średni indeks zmian. Niemożliwe jest jednoznaczne ustalenie kierunku trendu zachorowalności na nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży. Umieralność na nowotwory złośliwe wśród dzieci i młodzieży zmniejszyła się w przeciągu ostatnich 15 lat. Natomiast średnie roczne tempo spadku bezwzględnej zachorowalności i umieralności wynosiło 3% dla dziewczynek i 7% dla chłopców. Spadek umieralności wskazuje na postęp w leczeniu nowotworów wieku dziecięcego. W 2013 roku zarówno u dziewczynek jak i u chłopców najczęściej występowała białaczka limfatyczna (29% zachorowań u dziewczynek i 25% u chłopców), w drugiej kolejności najczęściej występowały nowotwory układu nerwowego (odpowiednio 14% i 12% zachorowań). Najczęstszą nowotworową przyczyną zgonów wśród dzieci i młodzieży były nowotwory układu nerwowego. Punktem wyjścia do dalszych analiz powinna być prognoza występowania nowotworów w badanej populacji. Oszacowanie częstości występowania nowotworów w przyszłości pozwoli na lepsze rozdysponowanie zasobów pieniężnych na profilaktykę, diagnozę oraz przede wszystkim leczenie i rehabilitację.

Słowa kluczowe: nowotwory złośliwe, epidemiologia, zachorowalność, umieralność

Abstract

The aim of the paper was to analyse the current situation of pediatric oncology in Silesia, examine the scale, prevalence and trends of cancer morbidity and mortality. The paper also presents the structure of the most common cancers in 2013. Basic statistical indicators were used: absolute numbers, crude rates, age-specific rates, the average rate of change. It is impossible to clearly determine the trend of children's and adolescents' cancer morbidity. The cancer mortality rate for children and adolescents has decreased in the last 15 years. However, the average annual rate of absolute cancer morbidity and mortality decline by 3% for girls and 7% for boys. The decrease in mortality indicates progress in the treatment of childhood cancers. In 2013 lymphocytic leukemia occurred most frequently (29% of cases for females and 25% for boys), second the most frequent cancer was nervous system cancer (14% and 12% of cases accordingly). The main cause of death among children and adolescents was nervous system cancer. For further analysis it is important to forecast indicators of cancers. Estimation of the cancer morbidity in the future will allow for better allocation of financial resources on prevention, diagnosis, and above all for treatment and rehabilitation.

Keywords: cancer, epidemiology, morbidity, mortality

1. Wstęp

Przyczyny nowotworów złośliwych występujących u dzieci i młodzieży pozostają nieznane, jednakże badania epidemiologiczne i genetyczne umożliwiają częściowe wyjaśnienie pochodzenia tych nowotworów. Głównymi czynnikami, które zwiększają ryzyko powstawania nowotworów są osobniczo specyficzne zwiększone predyspozycje do choroby nowotworowej a także niektóre zespoły chorobowe, takie jak wrodzone niedobory odporności,

przewlekła choroba zapalna jelit, polipowatość jelit, a także czynniki rakotwórcze znane z indukowania nowotworów u osób dorosłych [1].

Choroba nowotworowa dotyczy przede wszystkim osób w wieku dojrzałym i starszym, dlatego też nowotwory u dzieci i młodzieży występują rzadziej niż u dorosłych. Rodzaj i rozkład wiekowy nowotworów u dzieci i młodzieży różni się od rodzaju i rozkładu nowotworów w populacji dorosłych. Wynika

to przede wszystkim z odmiennego przebiegu klinicznego, biologii a także odmiennych uwarunkowań genetycznych. Wśród przyczyn zgonów wśród dzieci nowotwory stanowią drugie miejsce po wypadkach, zatruciach i urazach.

Niektóre nowotwory występują częściej w poszczególnych przedziałach wiekowych. W pierwszym roku życia najczęściej występują nerwiak zarodkowy i nerczak zarodkowy oraz siatkówczak. Pomiędzy 2 a 5 rokiem życia przypada szczyt zachorowań ostrej białaczki limfoblastycznej. Guzy mózgu występują najczęściej u dzieci poniżej 5 roku życia. Natomiast na chłoniaki i guzy kości zapada przede wszystkim młodzież w wieku 10-14 lat [2].

W krajach europejskich odnotowuje się każdego roku około 15 tys. nowych przypadków zachorowań na nowotwory złośliwe

wśród dzieci do 14 roku życia, a wśród młodzieży i młodych dorosłych w wieku od 15 do 24 lat odnotowuje się dodatkowo 20 tys. nowych zachorowań [3].

Liczba dzieci, które przebyły leczenie choroby nowotworowej wynosi około 10 tys. Z każdym rokiem liczba tych dzieci będzie się zwiększać dzięki temu, że medycyna potrafi wyleczyć większość z nich. Jest to o tyle ważne, że dzieci te, w przyszłości będą wymagały kompleksowego monitorowania pod kątem ewentualnego nawrotu choroby, a także pod kątem tak zwanych późnych następstw [3].

Wszystkie opisane powyżej kwestie świadczą o tym, że analizy epidemiologiczne dotyczące występowania nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży są ważne zarówno z administracyjnego, jak i medycznego punktu widzenia.

2. Cel pracy

W niniejszym opracowaniu zbadano jak wygląda aktualna sytuacja onkologii pediatrycznej na terenie województwa śląskiego. Przedmiotem badania była ocena skali, częstości występowania oraz trendów zachorowań

i zgonów na choroby nowotworowe. W pracy przedstawiona została również struktura zachorowań na najczęstsze nowotwory złośliwe w roku 2013.

2.1. Materiał i metody

W pracy wykorzystano dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności i umieralności, które pochodzą z Krajowego Rejestru Nowotworów obejmują lata 1999-2013. Dane dostępne są na stronie onkologia.org.pl. Do przeprowadzenia analizy zostały wykorzystane podstawowe mierniki statystyczne: liczby bezwzględne, współczynniki surowe, współczynniki standaryzowane według wieku, średni indeks zmian.

Bezwzględna liczba zachorowań (zgonów) spowodowanych chorobą nowotworową, która występuje u danej populacji w określonym przedziale czasu (tutaj w latach 1999-2013) [4].

Cząstkowy współczynnik zachorowalności (umieralności) określa liczbę zachorowań (zgonów) w przeliczeniu na 100 tys. osób badanej populacji [4].

Standaryzowany współczynnik zachorowalności (umieralności) określa liczbę zachorowań (zgonów), która wystąpiłaby w badanej populacji gdyby struktura wieku tej populacji była taka jak struktura wieku populacji przyjętej za standard. Jako populację standardową przyjęto standardową populację świata [4].

Wyrażamy go następującym wzorem:

$$SR = \frac{\sum_{i=1}^N \frac{k_i}{p_i} w_i}{\sum_{i=1}^N w_i}$$

gdzie: k_i jest liczbą zachorowań (zgonów) w i -tej grupie wieku, p_i jest liczebnością populacji w tej grupie wiekowej, i to numer grupy wiekowej, w_i jest wagą przypisaną i -tej grupie wiekowej, która wynika z rozkładu standardowej populacji świata, N jest liczbą grup wiekowych.

Średni indeks zmian informuje o zmianach wartości danej cechy, które zaszły z okresu na okres (tutaj z roku z rok) [5].

$$\bar{t}_G = \sqrt[n-1]{\frac{y_n}{y_1}}$$

gdzie: n jest liczbą okresów, y_n to poziom zjawiska w okresie (miejscu) badanym, y_1 to poziom zjawiska w okresie podstawowym.

Struktura zachorowań została zbadana zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Kłasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych [6].

2.2. Epidemiologia nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży

Nowotwory złośliwe u dzieci (czyli wśród osób w wieku od 0 do 19 lat) są chorobami, które występują bardzo rzadko. Zachorowania wśród dzieci i młodzieży stanowią mniej niż 1% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce. Według danych Rządowej Rady Ludnościowej w Polsce w przeciągu ostatniej dekady liczba zachorowań na nowotwory w tej grupie wiekowej zmniejszyła się o około 300 przypadków (z 1374 w 1999 r. do 1002 w 2011 r.). Główną przyczyną bezwzględnego spadku liczby zachorowań jest spadek liczby dzieci i młodzieży w tym wieku. Obecnie w Polsce notuje się około 1000 zacho-

rowań rocznie. Liczba zgonów z powodu nowotworów w okresie ostatnich lat zmniejszyła się prawie dwukrotnie i obecnie stanowią one około 0,3% zgonów nowotworowych [7].

Z identyczną sytuacją mamy do czynienia na terenie województwa śląskiego. W 1999 roku liczba dzieci i młodzieży wynosiła około 1,3 mln, natomiast w 2013 roku wielkość tej populacji zmniejszała się o prawie pół miliona i wynosiła tylko 881 tys., co stanowiło 12% dzieci i młodzieży Polski. W 2013 roku na nowotwory złośliwe zachorowało 38 tys. osób, w tym 89 dzieci co stanowiło 2,3% wszystkich zachorowań [1].

2.3. Wyniki analizy

Tabela 1. Nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży w wieku 0-19 lat w województwie śląskim w latach 1999-2013

Rok	Zachorowalność			Umieralność		
	Liczba	Wsp. częściowy	Wsp. standaryzowany	Liczba	Wsp. częściowy	Wsp. standaryzowany
1999	198	15	13,6	52	3,9	3,5
2000	132	10,3	9,2	41	3,2	3
2001	124	10,1	9,2	53	4,3	3,9
2002	123	10,4	9,6	55	4,7	4,2
2003	147	13	12,7	41	3,6	3,5
2004	146	13,4	12,4	42	3,9	3,8
2005	138	13,2	12,2	24	2,3	2,3
2006	121	12	11,1	39	3,9	3,6
2007	105	10,7	9,3	33	3,4	3,1
2008	128	13,4	11,4	27	2,8	2,5
2009	131	14	12,4	30	3,2	2,8
2010	92	10	8,9	26	2,8	2,6
2011	99	10,9	9,4	9	1	0,8
2012	72	8,1	6,7	24	2,7	2,3
2013	89	10,1	8,7	22	2,5	2,3

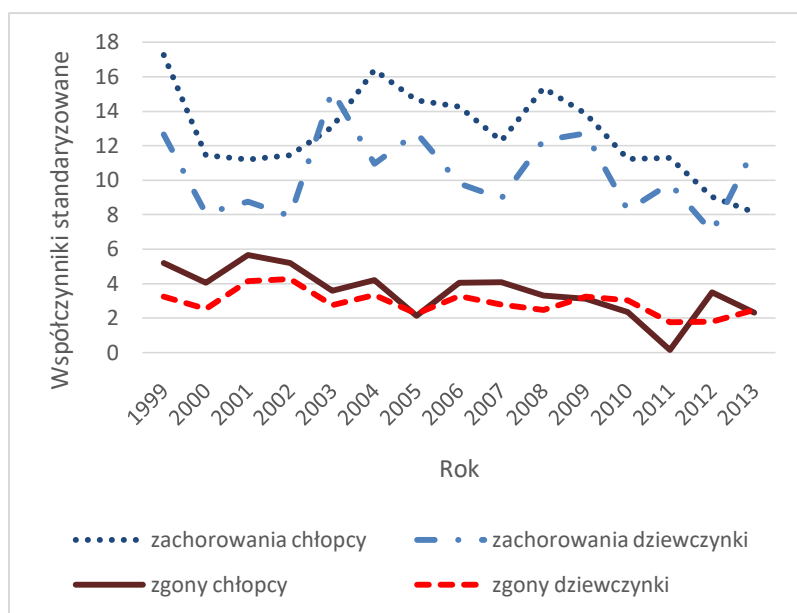
Źródło: opracowanie własne według [1]

Tabela 1 przedstawia bezwzględną liczbę zachorowań i zgonów oraz współczynniki częściowe i standaryzowane zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży. Liczba zachorowań na nowotwory wśród dzieci w województwie śląskim zmniejszyła się o około 100. W 1999 roku na nowotwór zachorowało 198 dzieci, natomiast w roku 2013 na nowotwór zachorowało 89 dzieci. Liczba zgonów również zmniejszyła się o około połowę. W 1999 roku w wyniku choroby nowotworowej zmarło 52 dzieci. W 2013 liczba zgo-

nów wśród dzieci wynosiła 22. Spadek bezwzględnej liczby zachorowań i zgonów wśród dzieci związany jest przede wszystkim ze spadkiem liczby dzieci. W badanym okresie zarówno częściowe, jak i standaryzowane współczynniki zachorowalności i umieralności były bardzo zróżnicowane. Współczynniki zachorowalności najwyższe wartości osiągnęły w 1999 roku (wsp. częściowy 15%, wsp. standaryzowany 13,6%). Najniższe wartości współczynników zostały osiągnięte w roku 2012 (wsp. częściowy 8,1, wsp. standaryzowany 6,7%). Współczynniki umieralności najwyższe warto-

ści osiągnęły w roku 2011 (wsp. częstkowy 4,7%, wsp. standaryzowany 4,2%) a najniższe

w 2001 roku (wsp. częstkowy 1%, wsp. standaryzowany 0,8%).



Rycina 1. Zachorowalność i umieralność na nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży w wieku 0-19 lat w województwie śląskim w latach 1999-2013 [opracowanie własne według [1]]

Wykres przedstawia współczynniki częstkowe zachorowań i zgonów dla chłopców i dziewczyn z województwa śląskiego. Częstkowe współczynniki zachorowalności wykazują duże wahania, dlatego też trudno jest ustalić rzeczywisty kierunek trendu zachoro-

walności. Natomiast umieralność dzieci z powodu nowotworów charakteryzuje się tendencją malejącą. W okresie od 1999 roku do 2013 roku częstkowy współczynnik umieralności zmniejszył się o około 30% (Rycina 1).

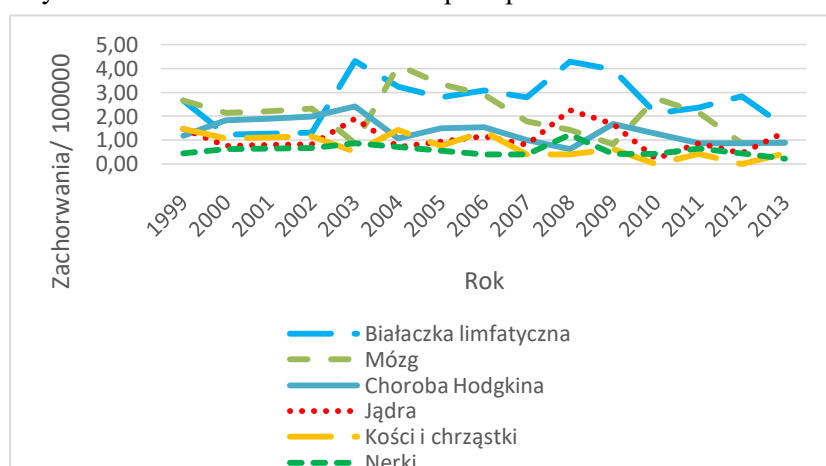
Tabela 2. Średnie tempo zmian zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe wśród dzieci i młodzieży w wieku 0-19 lat w latach 1999-2013

Średnie tempo zjawisk w czasie	
Zachorowania chłopcy	0,92
Zachorowania dziewczynki	0,97
Zgony chłopcy	0,92
Zgony dziewczynki	0,97

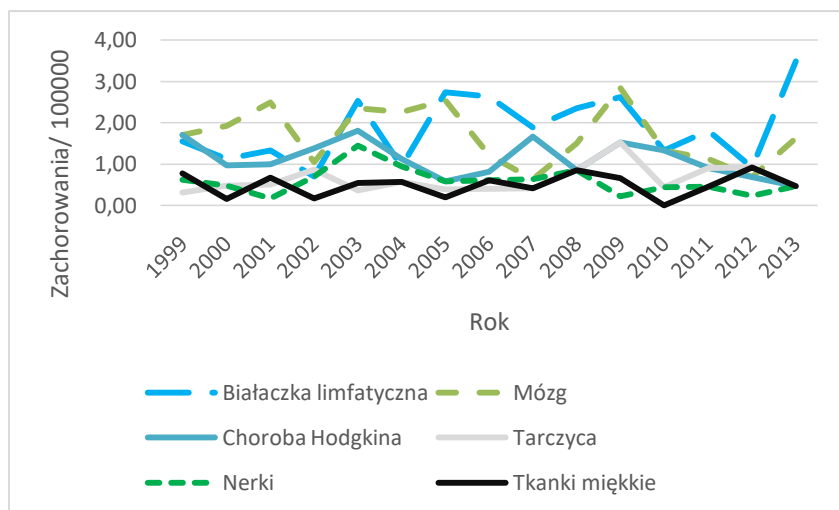
Źródło: opracowanie własne według [1]

Średnie roczne tempo spadku bezwzględnej zachorowalności i umieralności u chłopców wynosi 8%. Średnie roczne tempo spadku

bezwzględnej zachorowalności i umieralności u dziewczyn wynosi 3% (Tabela 2).



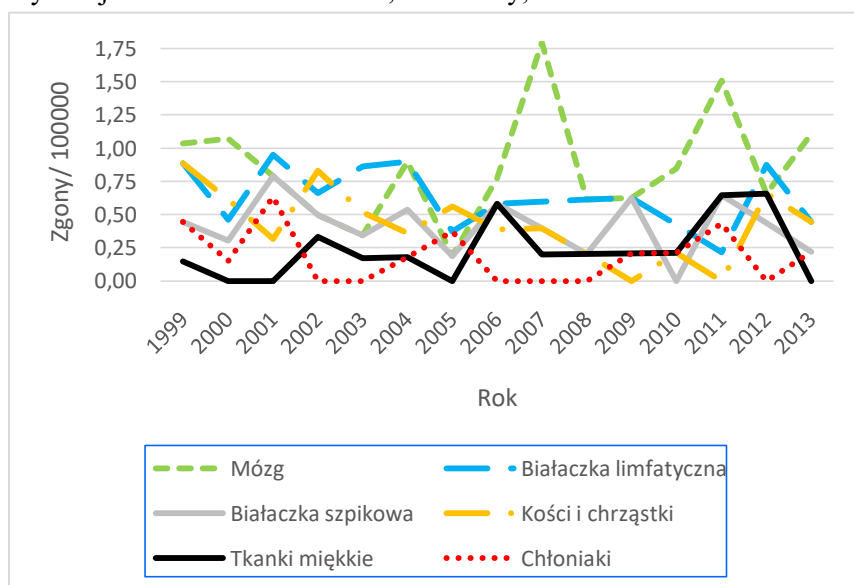
Rycina 2. Trendy zachorowań na najczęstsze nowotwory u chłopców w województwie śląskim w latach 1999-2013 [opracowanie własne według [1]]



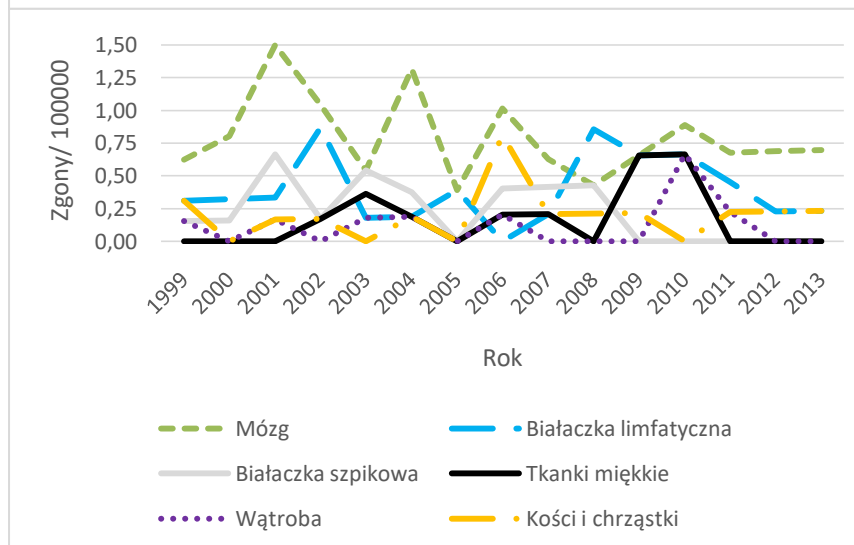
Rycina 3. Trendy zachorowań na najczęstsze nowotwory u dziewczynek w województwie śląskim w latach 1999-2013 [opracowanie własne według [1]]

Ryciny 2 i 3 przedstawiają trendy zachorowalności na najczęstsze nowotwory złośliwe dla chłopców i dziewczynek. Trend zachorowalności na najczęstsze nowotwory złośliwe wykazuje bardzo duże wahania, to znaczy, że

nie występuje wyraźny trend malejący ani rosnący. W okresie ostatnich 10 lat zarówno u chłopców, jak i u dziewczynek dominowała białaczka limfatyczna.



Rycina 4. Trendy umieralności na najczęstsze nowotwory u chłopców w województwie śląskim w latach 1999-2013 [opracowanie własne według [1]]

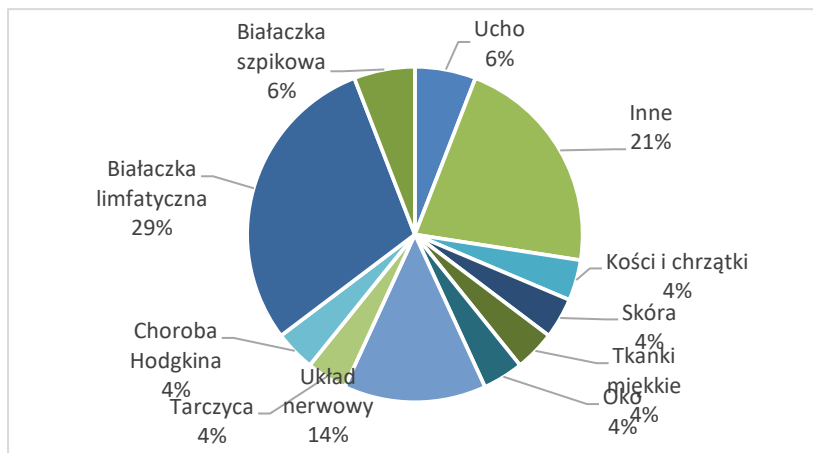


Rycina 5. Trendy umieralności na najczęstsze nowotwory u dziewczynek w województwie śląskim w latach 1999-2013

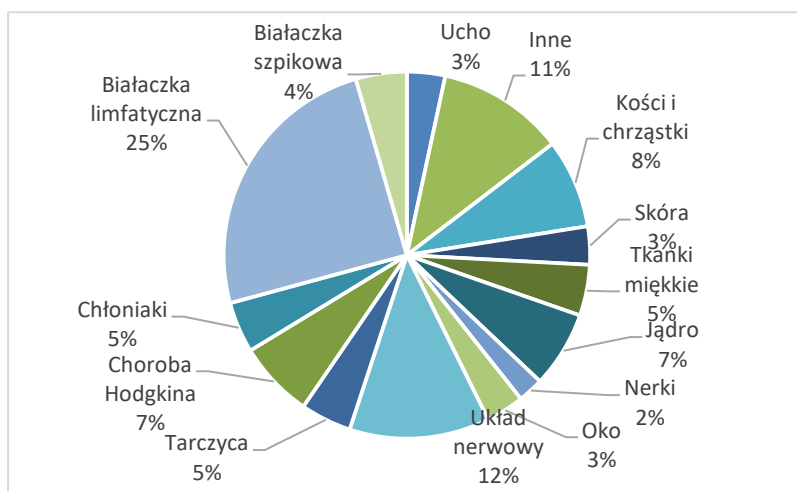
[opracowanie własne według [1]]

Ryciny 4 i 5 przedstawiają trendy umieralności na najczęstsze nowotwory złośliwe dla chłopców i dziewczynek. Trend zachorowalności na najczęstsze nowotwory złośliwe wykazuje bardzo duże wahania i nie-możliwe jest

wskazanie kierunku trendu. W przypadku chłopców i dziewczynek chorujących na nowotwory w okresie ostatnich 15 lat najczęstszą przyczyną zgonu były nowotwory mózgu.



Rycina 6. Struktura zachorowań na nowotwory u dziewczynek w województwie śląskim w roku 2013 [opracowanie własne według [1]]



Rycina 7. Struktura zachorowań na nowotwory u chłopców w województwie śląskim w roku 2013 [opracowanie własne według [1]]

W roku 2013 najczęstszym nowotworem, który występował u dziewczynek była białaczka limfatyczna, która stanowiła 29% zachorowań. 14% zachorowań u dziewczynek stanowiły nowotwory układu nerwowego. W dalszej kolejności występowały białaczki szpikowe (6%) oraz nowotwory tarczycy, oka, tkanek miękkich, skóry, kości i chrząstki oraz Choroba Hodgkina, gdzie każda z tych chorób stanowiła 4% zachorowań (Rycina 6).

W roku 2013 u chłopców najczęstszym nowotworem była białaczka limfatyczna, która stanowiła 25% zachorowań. Kolejne 12% zachorowań chłopców stanowiły nowotwory układu nerwowego. 12% zachorowań stanowiły chłoniaki, w tym 7% chłoniaki Hodgkina. W dalszej kolejności występowały nowotwory jąder (7%), tkanek miękkich i tarczycy po 5% dla każdej z lokalizacji. (Rycina 7).

3. Dyskusja

W dostępnym piśmiennictwie brak jest prac o aktualnej sytuacji onko-logii pediatrycznej w województwie śląskim, dlatego też wyniki można porównywać tylko z pracami, które opisują sytuację onkologii pedia-trycznej w Polsce i innych krajach. Wyniki dotyczące zapadalności, które zostały przedstawione w niniejszym opracowaniu są różne od wyników Szymborskiego, Wojciechowskiej, Didkowskiej [7]. Niemożliwe jest jednoznaczne ustalenie kierunku trendu zachorowalności na nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży. Żeby ustalić kierunek trendu zachorowalności na nowotwory konieczne jest rozszerzenie wstecz zakresu czaso-wego badania, na przykład do okresu poprzednich 20 lat.

Dane z okresu ostatnich 30 lat dotyczące populacji dzieci i młodzieży z całej Polski świadczą o tym, że zachorowalność na nowotwory złośliwe dzieci w Polsce w ciągu ostatnich trzech dekad wzrasta dla obu płci [7]. Obserwowany jest dość powolny, stały wzrost zachorowań na większość nowotworów, którego średnie tempo wzrostu wynosi ok. 0,8% rocznie. Na przestrzeni ostatnich 30 lat w wielu krajach (Stany Zjednoczone, Niemcy) odnotowano okresy wzrostu zachorowalności. Nie był to jednak stały wzrost, lecz raczej sezonowe zmiany trendu obserwowane w końcu lat 70. i w połowie lat 80., po których nastąpiła stabilizacja, a nawet spadek wskaźników. Wzrosty zachorowalności występowały tylko w okresie, gdy zwiększyły się możliwości badań obrazowych dla nowotworów układu nerwowego, czyli możliwości wykonania badań tomografii kompu-terowej w połowie lat 70. i badań rezonansem magnetycznym w połowie lat 80. [2] Świadczy to o tym, że wzrost zachorowalności obserwowany w pewnych latach jest wynikiem rozwoju diagnostyki i wzrostu świadomości pacjentów, a co za tym idzie wzrostem wykrywalności nowotworów układu nerwowego aniżeli rzeczywistym zwiększeniem liczby zachorowań.

Umieralność na nowotwory złośliwe wśród dzieci i młodzieży zmniejszała się w przeciągu ostatnich 15 lat. W badanym okresie

częstkowy współczynnik umieralności zmniejszył się o około jedną trzecią, natomiast średnie roczne tempo spadku bezwzględnej zachorowalności i umieralności wynosi dla dziewczynek 3% i dla chłopców 7%. Spadek umieralności wskazuje na postęp w leczeniu nowotworów wieku dziecięcego. Bardzo zbliżone wyniki analizy umieralności zostały przedstawione w pracy Szymborskiego, Wojciechowskiej, Didkowskiej, gdzie umieralność z powodu nowotworów złośliwych dzieci charakteryzowała się trwałą tendencją malejącą [7].

W 2013 roku zarówno u dziewczynek, jak i u chłopców najczęściej występowała białaczka limfatyczna (stanowiąca 29% zachorowań u dziewczynek i 25% u chłopców), w drugiej kolejności najczęściej występowały nowotwory układu nerwowego (odpowiednio 14% i 12% zachorowań). Grupą nowotworów będącą najczęstszą przyczyną zgonów wśród dzieci i młodzieży były nowotwory układu nerwowego. W okresie ostatnich 30 lat najczęstszą nowotworową przyczyną zgonu wśród dzieci były nowotwory mózgu i białaczki [2, 7].

Punktem wyjścia do dalszych analiz powinna być prognoza występowania nowotworów w badanej populacji. Do prawidłowego przeprowadzenia prognozy konieczne jest zastosowanie modelu zaproponowanego przez Dybę [8]. Model prognozy oparty na rozkładzie Poisson lepiej odwzorowuje własności wartości historycznych i zachowuje ich specyficzny stosunek liczby zachorowań i zgonów do liczebności populacji w danych przedziałach wiekowych w okresie predykcji. W modelu udowodniono, że jeśli liczba przypadków zapadalności lub umieralności ma rozkład Poisson to uzyskane na ich podstawie prognozy są dokładniejsze, a błąd estymacji jest mniejszy dzięki czemu wartości prognozowane są bliskie wartościom rzeczywistym [8]. Oszacowanie częstości występowania nowotworów w przyszłości pozwoli na lepsze rozdysponowanie zasobów pieniężnych na profilaktykę, diagnostykę oraz przede wszystkim na leczenie i rehabilitację.

4. Wnioski

1. Z powodu bardzo dużych wahań współczynnik zachorowalności jednoznaczne ustalenie kierunku trendu zachorowalności na nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży jest niemożliwe.

2. Umieralność na nowotwory złośliwe wśród dzieci i młodzieży zmniejszyła się w przeciągu ostatnich 15 lat. W badanym okresie cząstkowo-wy współczynnik umieralności zmniejszył się o około jedną trzecią. Spadek umieralności wskazuje przede wszystkim na znaczny postęp w leczeniu nowotworów wieku dziecięcego.

3. Nowotwory układu nerwowego były najczęstszą nowotworową przyczyną zgonów wśród dzieci i młodzieży.

4. Dalsze analizy powinna być oparte na prognozie występowania nowotworów w badanej grupie. Zaprognozowanie wielkości przypadków nowych zachorowań na nowotwory złośliwe w przyszłości pozwoli na lepsze rozdzielanie zasobów finansowych na profilaktykę, wczesną diagnozę a także na leczenie i rehabilitację.

Literatura

1. Wojciechowska U., Didkowska J. *Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów*, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp z dnia 28/11/2015
2. Stachowicz-Stencel T., Krawczyk M., Balcerska A. *Wczesna diagnostyka choroby nowotworowej u dzieci*, Forum Medycyny Rodzinnej 2010, tom 4, nr 6, s. 431-437
3. Kowalczyk J. *Wprowadzenie do onkologii i hematologii dziecięcej*, Warszawa 2011
4. Zatoński W., Wojciechowska U., Didkowska J. *Nowotwory Złośliwe w Polsce w 2012 roku*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2014
5. Sobczyk M. *Statystyka*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2007
6. *Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – X Rewizja*, Tom I, 2008
7. Szymborski J., Wojciechowska U., Didkowska J. *Nowotwory Złośliwe u Dzieci i Młodzieży w Polsce [w:] Zachorowalność i umieralność na nowotwory a sytuacja demograficzna Polski*, Rządowa Rada Ludnościowa, Warszawa 2014, s. 117-136
8. Dyba T., Hakulinen T. *Precision of incidence predictions based on Poisson distributed observation*, Stat Med. 13 (1995), s.1513-1523

Nowotwory złośliwe u kobiet na terenie województwa śląskiego w latach 1999-2013

Malignant tumors in women from Silesia voivodship in years from 1999 to 2013

Marta Helka

marta.helka@gmail.com, Zakład Higieny, Bioanalizy i Badania Środowiska, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.sum.edu.pl

Mateusz Stojko

mateusz.stojko@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Higieny, Bioanalizy i Badania Środowiska, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.sum.edu.pl

Paulina Musiał

paulinna.musial@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Higieny, Bioanalizy i Badania Środowiska, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.sum.edu.pl

Aleksandra Moździerz

amozdzierz@sum.edu.pl, Zakład Higieny, Bioanalizy i Badania Środowiska, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.sum.edu.pl

Streszczenie

Celem pracy było przedstawienie sytuacji onkologicznej u kobiet zamieszkujących województwo śląskie. Dane zostały przedstawione w podziale na trzy grupy wiekowe: od 20 do 44 lat, od 45 do 64 lat oraz 65 lat i więcej. Praca dotyczy danych z okresu od 1999 do 2013 roku. Przedmiotem badania była ocena ilości, częstości występowania a także przedstawiane zostały trendy zachorowań i zgonów na choroby nowotworowe. Do przeprowadzenia analizy wykorzystane zostały podstawowe mierniki statystyczne: liczby bezwzględne, współczynniki surowe oraz współczynniki standaryzowane. W okresie od 1999 roku do 2013 roku można było zaobserwować bardzo duże zróżnicowanie standaryzowanych współczynników zachorowalności, jak i umieralności. Najniższe wartości współczynnika zachorowalności występowały dla kobiet w naj-młodszej grupie wiekowej (od 20 do 44 lat). Najwyższe wartości współczynnika zachorowalności można było zaobserwować w przypadku najstarszej badanej grupy wiekowej (od 65 lat). Współczynnik umieralności na przestrzeni badanych lat pozostawał stały dla wszystkich analizowanych grup wiekowych i osiągał odpowiednio najniższe wartości dla najmłodszej grupy kobiet oraz najwyższe dla najstarszej grupy wiekowej. U kobiet we wszystkich grupach wiekowych, dominującą lokalizacją nowotworową i pierwszą przyczyną zgonów były nowotwory złośliwe piersi.

Słowa kluczowe: nowotwory złośliwe, epidemiologia, zachorowalność, umieralność

Abstract

The aim of this paper was to analyze the situation of women's cancer who live in Silesia voivodship. Statistical data were divided into three age groups: from 20 to 44 years, from 45 to 64 years and 65 years and older. This paper relates to data from the period from 1999 to 2013. The subject of the study was to examine the size, frequency and to present trends in morbidity and mortality from women's cancer. Basic statistical indicators were used: absolute numbers, crude rates and standardized rates. It was impossible to clearly determine the trend of women's cancer morbidity and mortality. The lowest values of women's cancers incidence rate was observed for the youngest age group (from 20 to 44 years). The highest values of women's cancers morbidity were observed for the oldest studied age group (65 years of age). The mortality rate during the analyzed period remained stable and reached the lowest values for the youngest group of women and the highest values for the oldest age group. The most common cancer type for each age group for both morbidity and mortality was breast cancer.

Keywords: cancer, epidemiology, morbidity, mortality

1. Wstęp

Co czwarty zgon w Polsce spowodowany jest chorobą nowotworową. Według Polskiego Towarzystwa Onkologicznego nowotwory są dziś drugą przyczyną zgonów w Polsce i w Europie. Szacuje się, że w najbliższym dziesięcioleciu choroby nowotworowe przewyższą pod kątem umieralności choroby układu krążenia i staną się najczęstszą przyczyną zgonów w naszym kraju. Dane zawarte w raportach Krajowego Rejestru Nowotworów

wskazują, że od 1999 roku do 2012 liczba zgonów rocznie wśród obu płci wzrosła o prawie 1200, natomiast liczba osób, które zachorowały w ciągu ostatnich 12 lat zwiększyła się o ponad 770 000. Według prognoz liczby te z roku na rok będą coraz wyższe. Wśród kobiet nowotwory są główną przyczyną przedwczesnych zgonów [1].

Mimo szybkiego rozwoju medycyny i coraz łatwiejszego dostępu do leczenia, umieralność

na nowotwory wśród kobiet w Polsce zmniejsza się bardzo powoli w stosunku do innych krajów Unii Europejskiej. Do niedawna, kobiety chorowały najczęściej na raka piersi, jednak z raportu Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny opublikowanego w 2013 roku wynika, że coraz częściej chorują na nowotwory złośliwe, w tym przede wszystkim na raka płuc. Twierdzi się, że wynika to głównie z niskiej świadomości badań profilaktycznych i mody na palenie tytoniu. Do najczęstszych nowotworów występujących u kobiet zaliczane są nowotwory piersi, jelita grubego, płuca, trzonu macicy, jajnika, szyjki macicy, nerki, żołądka i tarczycy [2].

Czynnikami ryzyka wymienianymi jako ogólne w przypadku chorób nowotworowych są wiek, czynniki genetyczne oraz tryb życia. Wbrew powszechnej opinii tylko niewielka część spośród nowotworów spowodowana jest czynnikami genetycznymi, większość z nich wynika natomiast z długotrwałego gromadzenia się uszkodzeń DNA, co wiąże się ze zwiększeniem prawdopodobieństwa wystąpienia choroby nowotworowej wraz z długością życia.

Według Głównego Urzędu Statystycznego liczba ludności Polski zmniejsza się od 1996 roku. Prognozuje się, że liczba ta będzie zmniejszać się systematycznie do 2035, a spadek w tym okresie ma wynieść około 2120 tysięcy osób i obejmie przede wszystkim mieszkańców miast. Zmniejsza się również udział w populacji dzieci i młodzieży poniżej 20 lat, zwiększa się natomiast udział osób starszych, co ma znaczący wpływ na zwiększenie częstości występowania choroby nowotworowej w populacji. Według prognozy GUS odsetek osób starszych w 2030 roku osiągnie aż 22,3%. Zwiększa się także długość życia, która wzrasta od 1991 roku [3]. Według Eurostatu kobiety przeżywają w zdrowiu 84% długości swojego życia, co jest o prawie 2 lata dłuższym okresem niż w przypadku mężczyzn. Na tle innych krajów Unii Europejskiej jest to jednak niepokojący wynik. W przypadku kobiet długość życia różni się aż o 2 lata w stosunku pozostałych krajów Unii. Na długość życia ma wpływ także poziom wykształcenia oraz miejsce zamieszkania. W przypadku kobiet, szacuje się, że różnica ta wynosi aż 9 lat i związana jest z większą wiedzą na temat profilaktyki przeciwnowotworowej oraz wiedzy na temat tych chorób. Kobiety zamieszkujące najmniejsze miasta również żyją krócej,

co może być związane z niedostatecznym dostępem do edukacji oraz ośrodków medycznych [4].

Na tryb życia składa się wiele czynników takich jak: dieta, używki, uprawianie sportu i wiele innych. Powszechnym tematem badań wielu naukowców jest określenie, które zachowania życia codziennego mają największy wpływ na rozwój nowotworu. Co do jednego są zgodni – każdy z czynników oddziałuje w różny sposób, a jednocześnie poszczególne czynniki wzajemnie potęgują swój wpływ. Najszerzej opisywanymi czynnikami ryzyka nowotworów są: palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu oraz zła dieta. Wykazano także ich znaczenie w nowotworach płuc, piersi, jelita grubego, przełyku czy wątroby. Zmiana jednego z czynników znacznie zmniejsza prawdopodobieństwo rozwoju nowotworu. Według brytyjskich epidemiologów palenie papierosów odpowiada za 1/3 zachorowań na raka; dieta (30%), nadwaga i otyłość (5,5%), alkohol (2-4%), praca zawodowa (2-8%), opalanie się (3%), infekcje do (10%), promieniowanie jonizujące (1-2%). W innych badaniach oszacowano również udział innych czynników ryzyka w zachorowanych na nowotwory: brak ćwiczeń fizycznych (1%), bezdiagnoza i niekarminowanie piersi (0,9%) oraz zastępcza terapia hormonalna (0,5%). Wśród kobiet największe znaczenie ma nadwaga i otyłość (6,9% zachorowań na raka) i infekcje wirusem HPV (3,7%). HPV czyli wirus brodawczaka ludzkiego jest najczęstszą infekcją narządów rodnych, przenoszona drogą płciową. Z badań wynika, że zakażenie to odpowiada za niemal wszystkie przypadki raka szyjki macicy, 90% raka odbytu i 40% przypadków nowotworów zewnętrznych organów płciowych.

Najszerzej badanymi pod kątem wpływu na rozwój nowotworu używkami są tytoń i alkohol. Tytoń zażywany pod różnymi postaciami stanowi główny czynnik ryzyka zgonów z powodu choroby nowotworowej wśród mężczyzn, a jego udział w zgonach w grupie kobiet stale się powiększa. Szacuje się, że w roku 2030 liczba ta wyniesie aż 8,4 miliona w tym, co najmniej 1/3 stanowić będą zgony spowodowane nowotworem. Alkohol natomiast, przyczynia się do rozwoju nie tylko nowotworów narządów układu pokarmowego, ale również piersi. Ryzyko wystąpienia nowotworu wzrasta wraz z ilością spożywanego alkoholu. Ryzyko rozwoju kilku rodzajów raka np. gardła, jamy ustnej, przełyku i krtani znacznie

wzrasta jeśli dana osoba jest nałogowym palaczem.

Na zły tryb życia składają się nawyki żywieniowe i brak aktywności fizycznej, które wiążą się bezpośrednio z nadwagą i otyłością. Wysoki wskaźnik BMI oraz brak aktywności fizycznej wspólnie odpowiadają za śmierć 19% osób zmarłych na nowotwór piersi i aż za 26% zgonów spowodowanych rakiem jelita grubego i odbytu. 40% zachorowań na nowotwory trzonu macicy związanych jest z nadwagą i otyłością wśród kobiet [1].

Wśród kobiet nowotworem najczęściej wywołującym zgon od połowy lat 70. był rak piersi, który wówczas „wyprzedził” raka żołądka, cechującego się długotrwałą tendencją spadkową. Umieralność spowodowana rakiem

piersi wzrastała do lat 80. kiedy nastąpiła jej stabilizacja, a następnie spadek, którego początek miał miejsce w ostatniej dekadzie [5]. Od 2007 roku rak piersi jest drugą nowotworową przyczyną zgonu, co zostało spowodowane przez gwałtowny wzrost umieralności na raka płuc. Po czasie bardzo szybkiego wzrostu umieralności spowodowanej rakiem jelita grubego na przełomie XXI wieku nastąpił jej wyraźny spadek. Ilość zgonów spowodowanych nowotworem szyjki macicy wykazuje systematyczną tendencję malejącą od połowy lat 70. Do początku lat 90. wzrastała umieralność na nowotwory jajnika aktualnie ustabilizowała się. Natomiast umieralność spowodowana białaczkami jest niezmienna [6].

2. Cel pracy

W niniejszym opracowaniu opracowano aktualne statystyki onkologiczne kobiet zamieszkujących teren województwa śląskiego. Dane statystyczne zostały przedstawione dla trzech grup wiekowych: od 20 do 44 lat, od 45 do 64

lat oraz od 65 lat. Przedmiotem opracowania jest ocena ilości, częstości występowania nowotworów złośliwych u kobiet, a także przedstawienie trendów zachorowań i zgonów na choroby nowotworowe.

3. Materiał i metody

W pracy wykorzystano dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności i umieralności, które pochodzą z Krajowego Rejestru Nowotworów i obejmują lata od 1999 do 2013. Dane dostępne są na stronie onkologia.org.pl. Do przeprowadzenia analizy wykorzystane zostały podstawowe mierniki statystyczne: liczby bezwzględne, współczynniki surowe oraz współczynniki standaryzowane.

Bezwzględna liczba zachorowań (zgonów) spowodowanych chorobą nowotworową, która występuje u danej populacji w określonym przedziale czasu (tutaj w latach 1999-2013) [7].

Surowy współczynnik zachorowalności (umieralności) określa liczbę zachorowań (zgonów) w przeliczeniu na 100 tys. osób badanej populacji [7].

Standaryzowany współczynnik zachorowalności (umieralności) określa liczbę zachorowań (zgonów), która wystąpiłaby w badanej

populacji gdyby struktura wieku tej populacji była taka jak struktura wieku populacji przyjętej za standard. Jako populację standardową przyjęto standardową populację świata [7].

Wyrażamy go następującym wzorem:

$$SR = \frac{\sum_{i=1}^N \frac{k_i}{p_i} w_i}{\sum_{i=1}^N w_i}$$

gdzie: k_i jest liczbą zachorowań (zgonów) w i -tej grupie wieku, p_i jest liczebnością populacji w tej grupie wiekowej, i to numer grupy wiekowej, w_i jest wagą przypisaną i -tej grupie wiekowej, która wynika z rozkładu standardowej populacji świata, N jest liczbą grup wiekowych

Struktura zachorowań została zbadana zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych [8].

4. Wyniki

Tabela 1. Nowotwory złośliwe u kobiet w wieku 20-85 i więcej lat w województwie śląskim w latach 1999-2013

Rok	Zachorowalność			Umieralność		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. standaryzowany	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. standaryzowany
1999	7633	410,61	330,49	4358	234,44	175,84
2000	7778	415,06	331,03	4655	248,41	185,22
2001	6707	355,19	286,77	4825	255,52	187,55
2002	6427	344,01	276,77	4717	252,48	179,55
2003	7541	400,47	317,48	4852	257,67	184,28
2004	7350	387,03	303,22	4958	261,08	183,84
2005	7683	401,59	313,28	5065	264,75	186,14
2006	7540	391,73	303,19	5123	266,16	181,46
2007	7507	388,19	301,56	5293	273,7	183,67
2008	7549	388,99	300,09	5337	275,01	182,39
2009	8561	439,63	333,72	5258	270,01	176,81
2010	8313	427,11	319,11	5139	264,03	171,83
2011	8879	455,12	337,03	5154	264,18	168,25
2012	9144	468,04	337,68	5418	277,32	172,49
2013	9427	482,74	349,46	5544	283,9	173,15

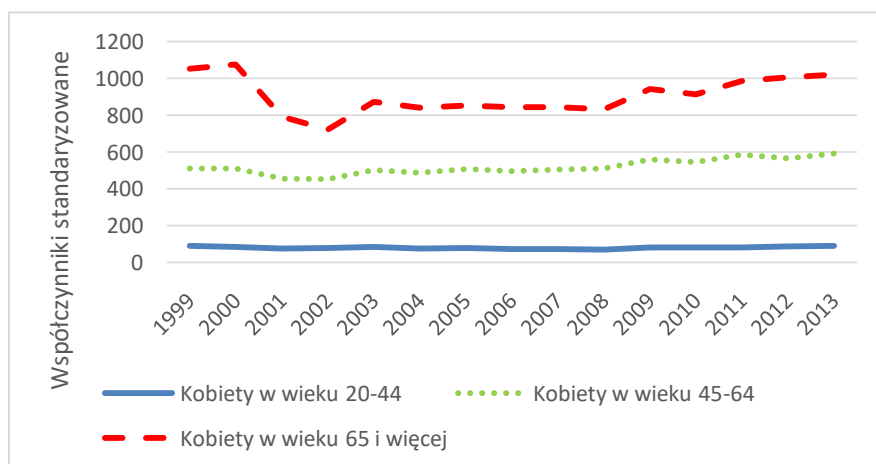
Źródło: opracowanie własne według [1]

Tabela 1 przedstawia bezwzględną liczbę zachorowań i zgonów oraz współczynniki surowe i standaryzowane zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet. Liczba zachorowań na nowotwory wśród kobiet w województwie śląskim zwiększyła się o prawie 1800 przypadków. W 1999 roku zostało odnotowanych 7633 przypadków nowotworów wśród kobiet, natomiast w roku 2013 zanotowano 9427 przypadków.

W 1999 roku w wyniku choroby nowotworowej zmarło 4358 kobiet. W 2013 liczba zgonów wśród kobiet wynosiła 5544.

Wzrost bezwzględnej liczby zachorowań

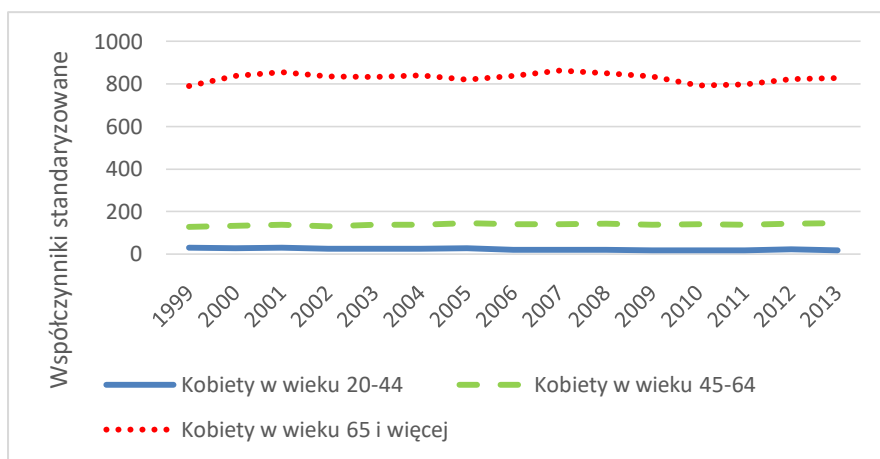
i zgonów wśród kobiet związany jest również z powiększeniem się populacji kobiet w województwie śląskim. W badanym okresie zarówno surowe jak i standaryzowane współczynniki zachorowalności i umieralności były bardzo zróżnicowane. Współczynniki zachorowalności osiągnęły najwyższe wartości w 2013 roku. Natomiast najniższe wartości współczynników zostały osiągnięte w roku 2002. Surowy współczynnik umieralności najwyższą wartość osiągnął w 2013 roku a standaryzowany współczynnik umieralności w 2005 roku. Najniższe wartości obydwu współczynników umieralności zostały osiągnięte w 2002 roku.



Rysunek 1. Zachorowalność na nowotwory złośliwe u kobiet w poszczególnych przedziałach wiekowych w województwie śląskim w latach 1999-2013 opracowanie własne według [1]

Powyższy wykres (Rysunek 1) przedstawia współczynniki standaryzowane zachorowań na nowotwory u kobiet w województwie śląskim. Współczynniki standaryzowane były najniższe dla kobiet w wieku 20-44 lat. Linia trendu współczynników zachorowalności dla kobiet w wieku od 20 do 45 lat była stała w całym badanym okresie. Trend zachorowalności na nowotwory u kobiet w wieku od 45 do 64 lat

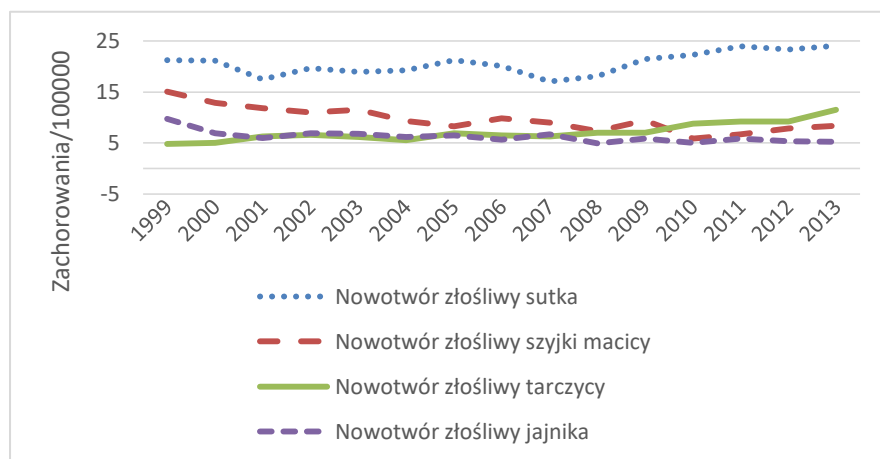
stopniowo wzrastał we wszystkich latach. Najwyższe wartości współczynników zachorowalności zostały osiągnięte wśród kobiet w przedziale wiekowym 65 lat i więcej. Po spadku współczynników w latach 2000-2002, współczynniki zachorowalności dla tej grupy wiekowej stopniowo wzrastały w kolejnych latach aż do poziomu 1000. (Rysunek 1).



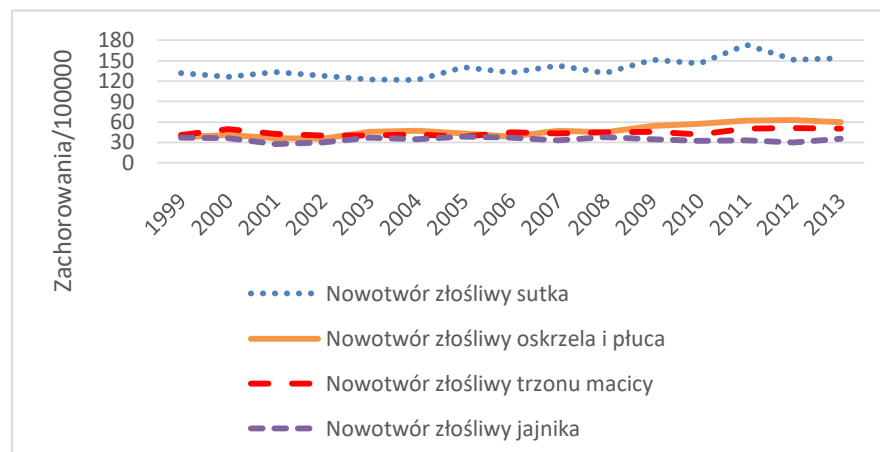
Rysunek 2. Umieralność na nowotwory złośliwe u kobiet w poszczególnych przedziałach wiekowych w województwie śląskim w latach 1999-2013 opracowanie własne według [1]

Wykres (Rysunek 2) przedstawia współczynniki standaryzowane umieralności na nowotwory u kobiet w województwie śląskim. Współczynniki umieralności osiągały najniższe wartości dla kobiet w wieku od 20 do 44 lat. Linia trendu współczynników umieralności

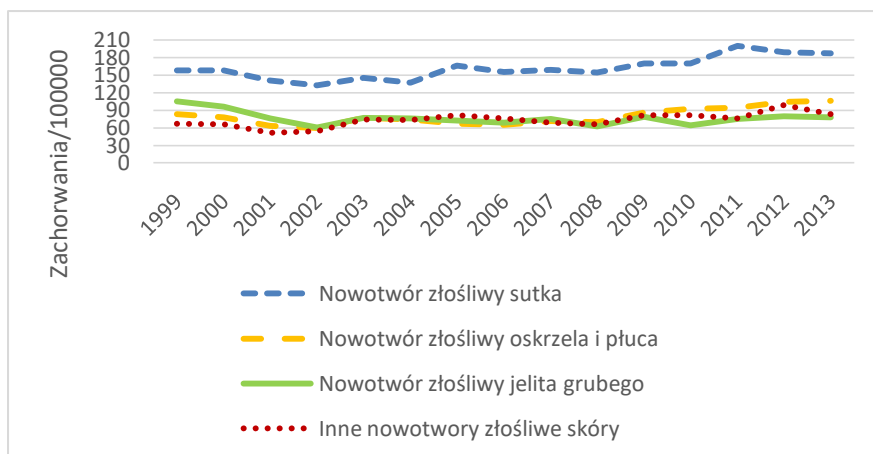
dla kobiet w przedziałach wiekowych od 20 do 44 lat i od 45 do 64 lat była stała w całym badanym okresie. Najwyższe wartości współczynników umieralności osiągały dla kobiet w przedziale wiekowym 65 lat i więcej.



Rysunek 3. Trendy zachorowań na najczęstsze nowotwory u kobiet w wieku 20-44 lat w województwie śląskim w latach 1999-2013 opracowanie własne według [1]



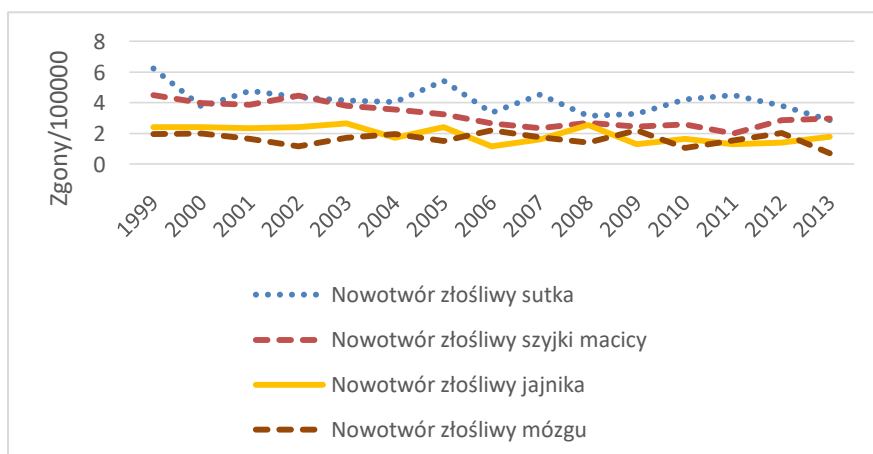
Rysunek 4. Trendy zachorowań na najczęstsze nowotwory u kobiet w wieku 45-64 lat w województwie śląskim w latach 1999-2013 opracowanie własne według [1]



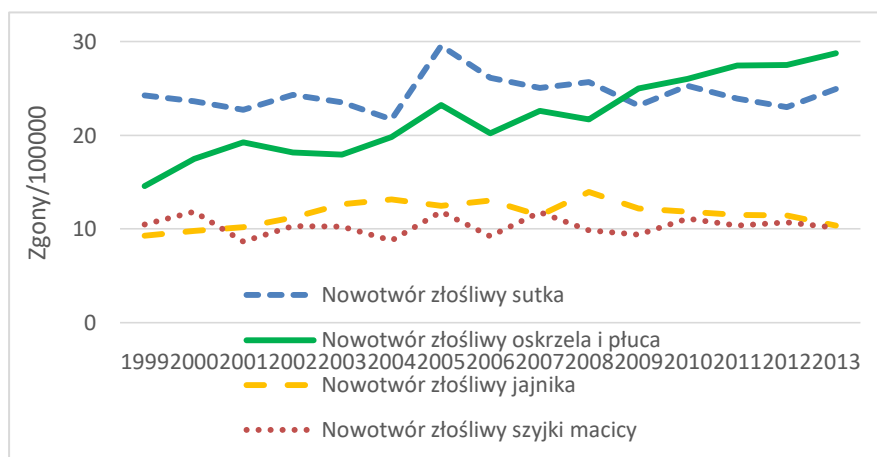
Rysunek 5 Trendy zachorowań na najczęstsze nowotwory u kobiet w wieku 65-85 i więcej lat w województwie śląskim w latach 1999-2013 opracowanie własne według [1]

Rysunki 3, 4 i 5 przedstawiają trendy zachorowalności na najczęstsze nowotwory złośliwe dla kobiet w trzech grupach wiekowych. Trend zachorowalności na najczęstsze nowotwory złośliwe u kobiet w wieku od 20 do 44 lat oraz kobiet w wieku od 45 do 64 lat wykazuje bardzo duże wahania, to znaczy, że nie występuje wyraźny trend malejący ani rosnący. Wyjątkiem była zachorowalność na nowotwór

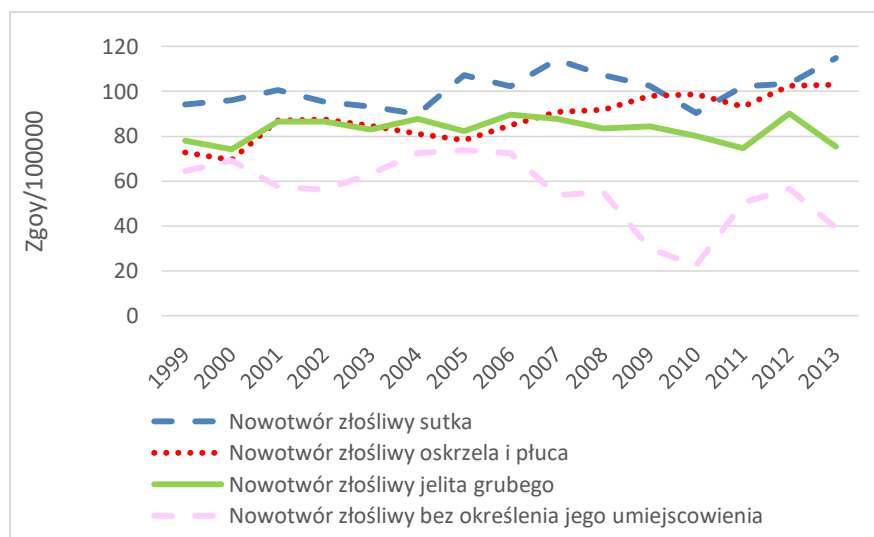
złośliwy sutka dla grupy wiekowej od 45 do 64 lat, która wzrastała systematycznie w przeciągu ostatnich 14 lat. Trend zachorowalności na najczęstsze nowotwory złośliwe u kobiet w najstarszej grupie wiekowej czyli 65 lat i więcej, z roku na rok osiągał coraz wyższe wartości. W okresie ostatnich 14 lat u kobiet we wszystkich grupach wiekowych dominował nowotwór złośliwy sutka.



Rysunek 6. Trendy umieralności na najczęstsze nowotwory u kobiet w wieku 20-44 lat w województwie śląskim w latach 1999-2013 opracowanie własne według [1]



Rysunek 7. Trendy umieralności na najczęstsze nowotwory u kobiet w wieku 45-64 lat w województwie śląskim w latach 1999-2013 opracowanie własne według [1]



Rysunek 8. Trendy umieralności na najczęstsze nowotwory u kobiet w wieku 65-85 i więcej lat w województwie śląskim w latach 1999-2013 opracowanie własne według [1]

Rysunki 6,7,8 przedstawiają trendy umieralności na najczęstsze nowotwory złośliwe dla kobiet w trzech grupach wiekowych. Trend umieralności na najczęstsze nowotwory złośliwe u kobiet w wieku od 20 do 44 lat wykazuje wyraźną tendencję malejącą. Trendy umieralności na najczęstsze nowotwory złośliwe u kobiet w kolejnych dwóch grupach wiekowych wykazywały bardzo dużą zmienność,

dlatego też niemożliwe jest jednoznaczne ustalenie kierunku trendów umieralności. Wyjątkiem była umieralność na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca, która wzrastała w przeciągu ostatnich 14 lat. Tak samo jak w przypadku trendów zachorowalności w okresie ostatnich od 1999 do 2013 roku u kobiet we wszystkich grupach wiekowych najczęstszą przyczyną zgonu był nowotwór złośliwy sutka.

5. Wnioski

W badanym okresie 14 lat zarówno standaryzowane współczynniki zachorowalności, jak i umieralności były bardzo zróżnicowane. W młodszych grupach wiekowych standaryzowany współczynnik zachorowalności osiągał najniższe wartości. Trend zachorowalności dla najmłodszej grupy wiekowej kobiet pozostawał stały na przestrzeni analizowanych lat, co świadczy o najniższej zapadalności na choroby nowotworowe w tej grupie wiekowej (od 20 do 44 lat). Natomiast w najstarszej badanej grupie wiekowej (od 65 lat) wartości współczynnika standaryzowanego były wysokie, a ich trend po spadku odnotowanym do 2002 roku nieznacznie wzrastał. Trend umieralności na przestrzeni badanych lat pozostawał stały dla wszystkich analizowanych grup wiekowych i osiągał odpowiednio najniższe wartości dla najmłodszej grupy kobiet oraz najwyższe wartości dla najstarszej grupy wiekowej. U kobiet w grupie wiekowej od 20 do 44 lat dominującą lokalizacją nowotworu były sutek, tarczyca, jajnik i szyjka macicy. Wśród kobiet w grupie wiekowej od 45 do 64 lat najczęściej odnotowywane były nowotwory zlokalizowane w sut-

ku, oskrzelach i płucach, jajnikach i trzonie macicy. W grupie wiekowej kobiet od 65 lat najczęstszymi miejscami lokalizacji nowotworu były sutek, szyjka macicy, jajnik i mózg. Największa zapadalność wśród wszystkich grup wiekowych została odnotowana dla nowotworów złośliwych sutka, a trend zachorowań na ten rodzaj nowotworu pozostaje rosnący. Najczęstszymi nowotworowymi przyczynami zgonu dla kobiet w grupie wiekowej od 20 do 44 lat były nowotwory sutka, macicy, jajnika, mózgu. Dla kobiet w kolejnej grupie wiekowej czyli od 45 do 64 lat umieralność była największa dla nowotworów sutka, oskrzela i płuca, szyjki macicy, jajnika. W najstarszej grupie wiekowej tj. 65 lat i więcej kobiety najczęściej umierały z powodu nowotworów sutka, oskrzela i płuca, jelita grubego oraz nowotworów, których umiejscowienie nie zostało określone. Nowotwory złośliwe sutka były także najczęstszą przyczyną zgonów we wszystkich analizowanych grupach wiekowych. Dla grup wiekowych od 45 do 64 lat oraz 65 i więcej lat, wzrastała umieralność na nowotwory oskrzeli i płuc.

Literatura

1. Wojciechowska U., Didkowska J. *Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów*, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp z dnia 20/01/2016
2. <http://www.pzh.gov.pl>
3. <http://stat.gov.pl>
4. http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Cancer_statistics
5. Wojciechowska U., Didkowska J. *Zachorowalność i umieralność na nowotwory w świetle sytuacji demograficznej Polski* [w:] *Sytuacja Demograficzna Polski*, Rządowa Rada Ludnościowa Warszawa 2013, s.261-280
6. Zatoński W., Sulkowska U., Przewoźniak K., Zatoński M. *Epidemiologia nowotworów złośliwych w Polsce* [w:] *Zachorowalność i umieralność na nowotwory a sytuacja demograficzna Polski*, Rządowa Rada Ludnościowa, Warszawa 2014, s. 30-49
7. Zatoński W., Wojciechowska U., Didkowska J. *Nowotwory Złośliwe w Polsce w 2012 roku*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2014
8. *Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – X Rewizja*, Tom I, 2008

Nowotwory złośliwe u mężczyzn na terenie województwa śląskiego w latach 1999-2013

Malignant tumors in men from Silesia voivodship in years from 1999 to 2013

Paulina Musiał

paulinna.musial@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Higieny, Bioanalizy i Badania Środowiska, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.sum.edu.pl

Marta Helka

marta.helka@gmail.com, Zakład Higieny, Bioanalizy i Badania Środowiska, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.sum.edu.pl

Mateusz Stojko

mateusz.stojko@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Higieny, Bioanalizy i Badania Środowiska, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.sum.edu.pl

Aleksandra Moździerz

amozdzierz@sum.edu.pl, Zakład Higieny, Bioanalizy i Badania Środowiska, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.sum.edu.pl

Streszczenie

W niniejszej pracy przedstawione zostały bieżące statystyki onkologiczne dotyczące mężczyzn, którzy zamieszkiwali teren województwa śląskiego w latach od 1999 roku do 2013 roku. Dane statystyczne dotyczące zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe zostały podzielone na cztery grupy wiekowe: od 0 do 19 lat, od 20 do 44 lat, od 45 do 64 lat oraz dla grupy wiekowej 65 lat i więcej. Pierwsze dwie grupy wiekowe to osoby młode (od 0 do 19 lat oraz od 20 do 44 lat), następna grupa wiekowa (45-64 lat) to osoby w wieku średnim, natomiast ostatnia grupa wiekowa (65 lat i więcej) to osoby starsze. Przedmiotem badań była przede wszystkim ocena trendów zapadalności i umieralności na choroby nowotworowe oraz ilości i częstości występowania nowotworów złośliwych u mężczyzn. Do przeprowadzenia analizy wykorzystane zostały następujące mierniki statystyczne: liczby bezwzględne, współczynniki surowe oraz współczynniki standaryzowane. W badanym okresie można zaobserwować stały zarówno wzrost bezwzględnej liczby zachorowań i zgonów jak i współczynników standaryzowanych zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe u mężczyzn. Najniższe wartości współczynnika zachorowalności występowały dla mężczyzn młodych, czyli dla grup wiekowych od 0 do 19 lat oraz od 20 do 44 lat. Najwyższe wartości współczynnika zachorowalności można zaobserwować w przypadku najstarszej badanej grupy wiekowej (65 lat i więcej). Współczynnik umieralności na przestrzeni badanych osiągał najniższe wartości dla młodych mężczyzn, jednakże trend tego współczynnika charakteryzował się bardzo dużą zmiennością. Najwyższe wartości współczynnika umieralności zostały osiągnięte dla mężczyzn w wieku starszym.

Słowa kluczowe: nowotwory złośliwe, epidemiologia, zachorowalność, umieralność

Abstract

The aim of this paper was to analyse the current statistics of men's cancer of inhabitants of Silesia voivodship in years from 1999 to 2013. Statistical data of morbidity and mortality of men's cancer was divided into four age groups: 0 to 19 years, from 20 to 44 years, from 45 to 64 years, and for the age group 65 years and more. The first group is called young people (from 0 to 19 years old and from 20 to 44 years), the next age group (45-64 years) are those in middle age, and the last age group (65 years and more) consists of older people. The subject of the study was to examine the size, frequency and to present trends in morbidity and mortality from men's cancer. Basic statistical indicators were used: absolute number and standardized rates. The trend of men's cancer morbidity and mortality raised steadily in analysed period. It was impossible to clearly determine the trend of women's cancer morbidity and mortality. The lowest values of men's cancers incidence rates were observed for the youngest age group (from 20 to 44 years). The highest values of men's cancers morbidity rates were observed for the oldest age group (65 and more years old). The mortality rates reached the lowest values for young men, they were characterized by high volatility. The highest values of mortality rates were achieved for men in older age.

Keywords: cancer, epidemiology, morbidity, mortality

1. Wstęp

Choroby nowotworowe stanowią obecnie coraz większy problem nie tylko zdrowotny ale także ekonomiczny i społeczny. Osób chorujących na nowotwory złośliwe w naszym kraju z roku na rok przybywa, co przykłada się także na coraz większą liczbę zgonów. Od połowy

lat sześćdziesiątych dostępne są dane dotyczące zachorowalności i liczby zgonów na obszarze Polski. Co roku, od 1979 roku Centrum Onkologii w Warszawie publikuje dane dotyczące zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe. Regularnie pojawiają się

także dane dotyczące wybranych regionów w Cancer Incidence in Five Country.

Choroby nowotworowe są drugą przyczyną zgonów w naszym kraju. Szacuje się, że w najbliższym czasie wyprzedzą znajdujące się od wiele lat na pierwszym miejscu, choroby układu krążenia. W ciągu ostatnich 50 lat liczba zachorowań i zgonów z przyczyn nowotworowych wzrosła wśród mężczyzn o prawie 60 tysięcy, co oznacza, że wzrosła czterokrotnie. Analogicznie wzrosła także liczba zgonów. Tendencje wzrostowe przypisuje się głównie zmianom w strukturze populacji [1]. Pomimo zwiększenia się liczby osób zmarłych z powodu toczącej się choroby nowotworowej w ogólnej liczbie zgonów natężenie umieralności z ich powodu w populacji ogółem jest dość ustabilizowane i zmniejsza się wśród osób w wieku aktywności zawodowej. Pomimo faktu, iż nowotwory stanowią najważniejszą przyczynę przedwczesnych zgonów wśród kobiet, bardziej zagrażają życiu mężczyzn [2].

Województwo śląskie zamieszkuje prawie 5 milionów ludzi i jest ono najbardziej zaludnionym województwem w Polsce. Według danych zawartych w Biuletynie Statystycznym Ministerstwa Zdrowia z roku 2012 w województwie śląskim na nowotwory złośliwe zachorowało najwięcej osób bo ponad 1800 w porównaniu do innych województw [3]. Oznacza to, że rocznie w naszym kraju rejestruje się ponad 128 tysięcy zachorowań, z czego 15000 z nich to zachorowania w województwie śląskim co stanowi aż 12 % nowych przypadków w całym kraju. W 2011 roku liczba osób, które zachorowały na chorobę nowotworową na Śląsku zwiększyła się o 13,4% czyli o ponad 2000 osób w porównaniu z rokiem 1999. W odniesieniu do mężczyzn liczby te wzrosły o 11% [4]. Z perspektywy całego kraju u mężczyzn najwięcej zachorowań na nowotwory złośliwe występuje między 60 a 74 rokiem życia – w 2011 roku w tej grupie wiekowej stwierdzono prawie 33 tys. zachorowań (ponad 45%). Struktura zachorowań jest zależna od płci. W 2011 roku najczęściej diagnozowane u mężczyzn w całym kraju były nowotwory złośliwe płuc – 20%, gruczołu krokowego – 14% i jelita grubego – 12%. W dalszej kolejności zgłaszane były nowotwory złośliwe pęcherza moczowego – 7% i żołądka – 5% [5].

Na Śląsku w odróżnieniu do danych opisujących mężczyzn w całym kraju, po nowotwo-

rach płuc, gruczołu krokowego i jelita grubego zgłaszano nieczerniakowate nowotwory złośliwe skóry (6%). Najczęstszą przyczyną zgonów (ponad 50%) wśród mężczyzn stanowiły nowotwory płuca (30%), jelita grubego (12%), żołądka (8%) i gruczołu krokowego (7%). W ostatnich latach poprawił się natomiast współczynnik 5-letniego względnego przeżycia. Wzrósł on z 35% w okresie 2000-2002 do 40% w okresie 2009-2011 [4].

Czynnikami, które mają istotny wpływ na liczbę osób chorób oraz zgonów są przede wszystkim starzejące się społeczeństwo i narażenie na różne czynniki fizyczne czy chemiczne wynikające ze stylu życia oraz środowiska w jakim żyjemy. Ze względu na różnice w występowaniu nowotworów złośliwych w zależności od wieku wydzielono 3 grupy wiekowe: osoby młode – przed 45 rokiem życia, osoby w średnim wieku między 45. a 65. rokiem życia i osoby starsze w wieku powyżej 65 lat. Najbardziej narażoną grupą wiekową na zachorowanie na nowotwór są osoby starsze. U nich notuje się najwięcej zachorowań bo aż 55% w grupie mężczyzn. W pozostałych grupach to 6% u osób młodych i 40% u mężczyzn w średnim wieku [5]. Wśród czynników mających bezpośredni wpływ na liczbę zgonów spowodowanych określonym typem nowotworu wśród mężczyzn najważniejszym jest palenie tytoniu. Liczne badania wykazały istotny wpływ na częstość zachorowania na raka płuc związany z ogromną ilością związków chemicznych o silnym działaniu rakotwórczym dostarczanych wraz z dymem tytoniowym do płuc. Długość czasu palenia, wiek rozpoczęcia palenia oraz liczba wypalanych papierosów przekłada się na ryzyko zachorowania. Niestety, nie tylko czynne palenie tytoniu zwiększa ryzyko zachorowania. Szacuje się, że 20-50% chorych na raka płuc, które deklarują się jako osoby niepalące to bierni palacze tytoniu. Pozostałymi czynnikami mającymi wpływ na rozwój choroby są ekspozycja na promieniowanie jonizujące, azbest czy niektóre metale ciężkie. Mają one mniejsze znaczenie w skali populacji.

W przypadku raka gruczołu krokowego głównym czynnikiem ryzyka także jest wiek. Nowotwór ten występuje rzadko przed 50. rokiem życia, a ponad połowa zdiagnozowanych przypadków to mężczyźni po 70. roku życia. Szacuje się, że u połowy mężczyzn po 60. roku życia rozwija się bezobjawowe ognisko raka w gruczole krokowym. Podczas ba-

dań sekcji-nych z powodu innych przyczyn śmierci często wykrywa się właśnie takie ogniska. Innymi czynnikami są: obciążenie rodzinne (rak stercza w rodzi-nie), rasa czarna, otyłość i dieta wysokotłuszczowa oraz narażenie na androgeny (męskie hormony płciowe).

Rak jelita grubego występuje najczęściej w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego, odbytnicy i odbytu. Mimo wielu badań nad określe-niem czynników sprzyjających rozwojowi tego typu nowotworu, trudno określić jaki jest powód wzrostu guza. Czynnikami ryzyka w tym przy-padku może być podłoże genetyczne. Od 5 do 10% przypadków związane jest z mutacjami określonych genów. Na raka jelita grubego chorują częś-ciej mężczyźni niż kobiety. Aż 90% przypadków występuje po 50 roku życia. Znaczący wpływ mają czynniki epidemiologiczne. Zespół metaboliczny wiąże się ze wzrostem ryzyka zachorowania proporcjonalnie do ilości kryteriów zespołu, które występują u danej osoby. Palenie tytoniu, brak aktywności fizycznej czy nadużywanie alkoholu także mają wpływ na rozwój guzów.

2. Cel pracy

W niniejszym artykule opracowano aktualne statystyki onkologiczne w odniesieniu do mężczyzn zamieszkujących teren województwa śląskiego w podziale na cztery grupy wie-

Udowodniono także związek z dietą bogatą w tłuszcze, ubogą w wapń czy błonnik. Oprócz czynników na które można wpływać, są także takie jak rasa i przynależność do grupy etnicznej np. Afroamerykanów czy Żydów Aszkenazyjskich oraz czynniki geograficzne. Wśród tzw. czynników jelitowych wymienić można występowanie polipów gruczolakowych i rodziną polipowatość gruczolakowatą, która predysponuje prawie w 100% do zachorowania na raka jelita grubego. Przebyta radio-terapia obszaru jamy brzusznej, cholecystektomia, obecność uretero-sigmaidostomii również nie zostaje obojętne w przypadku tego typu nowotworu [6].

Wszystkie nowotwory charakteryzują się odmienną etiologią, diag-nostyką, przebiegiem klinicznym oraz wymagają odmiennej strategii leczenia. Według WHO aż jednej trzeciej zachorowań można zapobiec, jedną trzecią zachorowań można wyleczyć, a w przypadku jednej trzeciej najcięższej chorych polepszyć warunki ich życia [7].

Wszystkie nowotwory charakteryzują się odmienną etiologią, diag-nostyką, przebiegiem klinicznym oraz wymagają odmiennej strategii leczenia. Według WHO aż jednej trzeciej zachorowań można zapobiec, jedną trzecią zachorowań można wyleczyć, a w przypadku jednej trzeciej najcięższej chorych polepszyć warunki ich życia [7].

3. Materiał i metody

W pracy wykorzystano dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności i umieralności, które pochodzą z Krajowego Rejestru Nowotworów, obejmują lata 1999-2013. Dane dostępne są na stronie onkologia.org.pl. Do przeprowadzenia analizy wykorzystane zostały podstawowe mierniki sta-tystyczne: liczby bezwzględne, współczynniki surowe oraz współczynniki standaryzowane według wieku. Dane epidemiologiczne zostały przedsta-wione w podziale na cztery grupy wiekowe: od 0 do 19 lat, od 20 do 44 lat, od 45 do 64 lat oraz dla grupy wiekowej 65 lat i więcej. Pierwsze dwie grupy wiekowe stanowią osoby młode (od 0 do 109 lat oraz od 20 do 44 lat), kolejna grupa wiekowa (45-65 lat) to osoby w wieku średnim, ostatnia grupa wiekowa (65 lat i więcej) to osoby starsze.

Bezwzględna liczba zachorowań (zgonów) spowodowanych chorobą nowotworową, która występuje u danej populacji w określonym przedziale czasu (tutaj w latach 1999-2013) [5].

Cząstkowy współczynnik zachorowalności (umieralności) określa liczbę zachorowań

(zgonów) w przeliczeniu na 100 tys. osób badanej populacji [1].

Standaryzowany współczynnik zachorowalności (umieralności) określa liczbę zachorowań (zgonów), która wystąpiłaby w badanej populacji gdyby struktura wieku tej populacji była taka jak struktura wieku populacji przyjętej za standard. Jako populację standardową przyjęto standardową populację świata [1].

Wyrażamy go następującym wzorem:

$$SR = \frac{\sum_{i=1}^N \frac{k_i}{p_i} w_i}{\sum_{i=1}^N w_i}$$

gdzie: k_i jest liczbą zachorowań (zgonów) w i -tej grupie wieku, p_i jest liczebnością populacji w tej grupie wiekowej, i to numer grupy wiekowej, w_i jest wagą przypisaną i -tej grupie wiekowej, która wynika z rozkładu standardowej populacji świata, N jest liczbą grup wiekowych.

Struktura zachorowań została zbadana zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych [8].

4. Wyniki

Tabela 1. Nowotwory złośliwe u mężczyzn w wieku 20-85 i więcej lat w województwie śląskim w latach 1999-2013

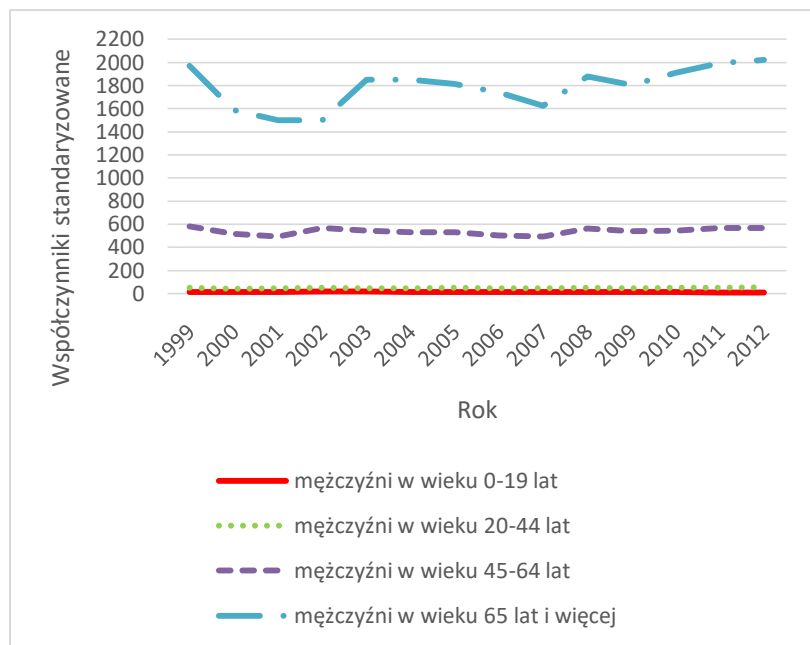
Rok	Zachorowania		Zgony	
	Liczba	Wsp. standaryzowany	Liczba	Wsp. standaryzowany
1999	8019	339,41	5823	246,47
2000	8053	342	5996	254,64
2001	6960	296,65	6297	268,39
2002	6649	289,89	6513	283,96
2003	8192	358,65	6277	274,81
2004	8066	354,41	6614	290,61
2005	8149	359,34	6547	288,70
2006	8229	364,33	6475	286,67
2007	7951	353,32	6731	299,11
2008	7645	340,80	6590	293,77
2009	8860	395,55	6681	298,27
2010	8563	382,23	6599	294,57
2011	8948	400,20	6485	290,04
2012	9440	423,18	6856	307,34
2013	9688	435,71	6782	305,01

Źródło: Opracowanie własne na podstawie [6]

Tabela 1 przedstawia bezwzględną liczbę zachorowań i zgonów oraz współczynniki standaryzowane dla zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe u mężczyzn. Liczba zachorowań na nowotwory wśród mężczyzn w województwie śląskim zwiększyła się o około 1600 przypadków. W 1999 roku zostało odnotowanych 8019 przypadków nowotworów wśród mężczyzn, natomiast w roku 2013 zano-towano 9688 przypadków nowych zachorowań.

W 1999 roku w wyniku choroby nowotworowej zmarło 5823 mężczyzn, natomiast w 2013 liczba zgonów wśród mężczyzn wynosiła 6782.

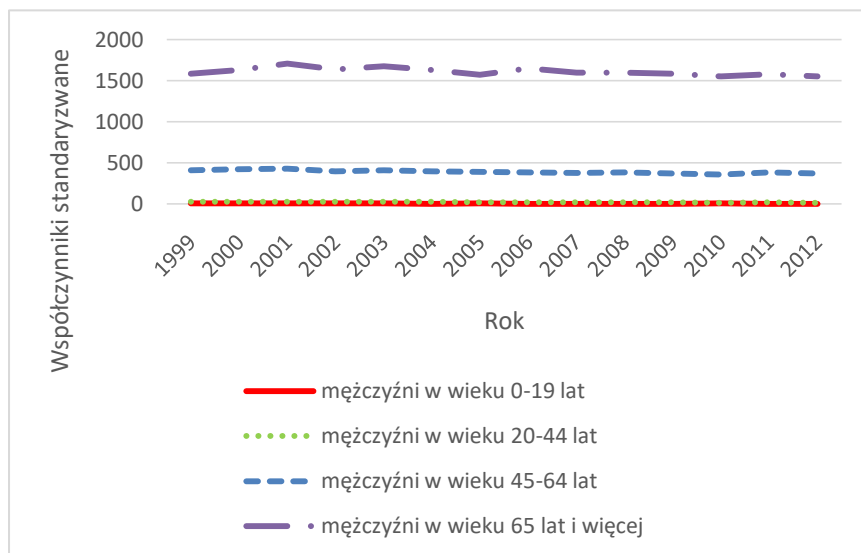
Jedną z głównych przyczyn wzrostu bezwzględnej liczby zachorowań i zgonów wśród mężczyzn jest zwiększenie się populacji mężczyzn w województwie śląskim. W okresie badanych 15 lat możemy dostrzec stały trend rosnący zarówno dla standaryzowanych współczynnika zachorowalności, jak i umieralności. Współczynniki zachorowalności osiągnęły najwyższe wartości w 2013 roku. Natomiast najniższe wartości współczynników zostały osiągnięte w roku 2002. Surowy współczynnik umieralności najwyższą wartość osiągnął w 2012 roku. Standaryzowany współczynnik umieralności najniższą wartość osiągnął w 2002 roku.



Rysunek 1. Zachorowalność na nowotwory złośliwe u mężczyzn w poszczególnych przedziałach wiekowych w województwie śląskim w latach 1999-2013 opracowanie własne według [6]

Powyższy wykres (Rysunek 1) przedstawia współczynniki standaryzowane zachorowań na nowotwory u mężczyzn w województwie śląskim. Współczynniki standaryzowane osiągnęły najniższe wartości dla grupy osób młodych, czyli dla grup od 0 do 19 lat i od 20 do 44 lat. Linia trendu współczynników zachorowalności dla młodych mężczyzn osiągała stałe wartości w całym badanym okresie. Trend zachorowal-

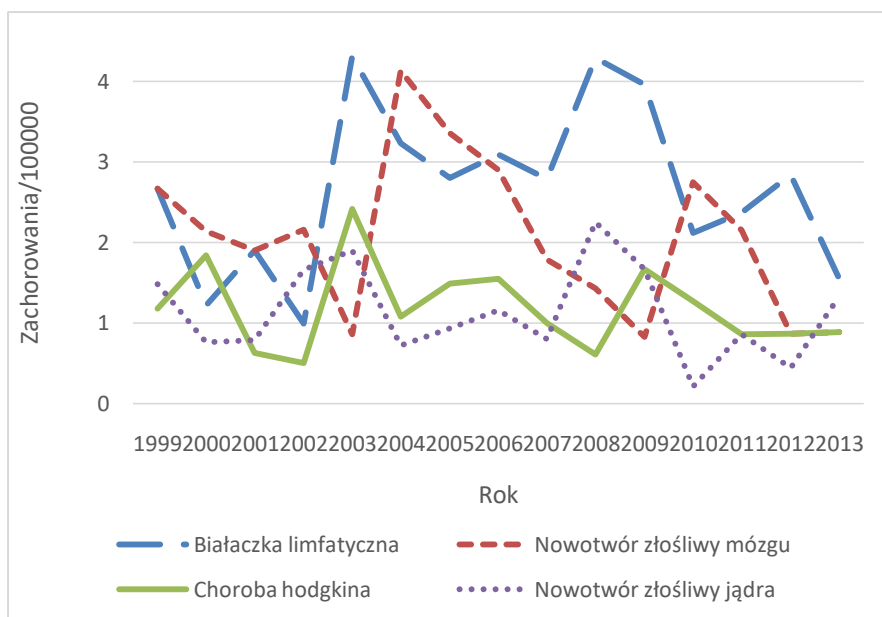
ności na nowotwory u mężczyzn w wieku średnim był zróżnicowany we wszystkich badanych latach, dlatego też nie możliwe jest jednoznaczne ustalenie kierunku trendu dla tej grupy wiekowej. Najwyższe wartości współczynnik zachorowalności osiągnął dla mężczyzn starszych. Trend zachorowalności dla ostatniej grupy wiekowej również osiągał bardzo zróżnicowane wartości.



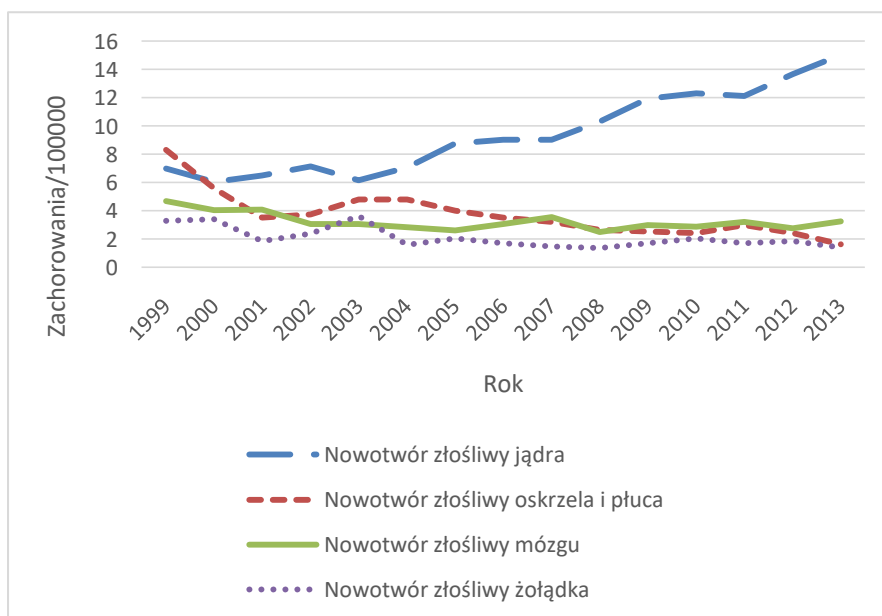
Rysunek 2. Umieralność na nowotwory złośliwe u mężczyzn w poszczególnych przedziałach wiekowych w województwie śląskim w latach 1999-2013 opracowanie własne według [6]

Wykres (Rysunek 2) przedstawia współczynniki standaryzowane umieralności na nowotwory u mężczyzn w województwie śląskim. Współczynniki umieralności osiągały najniższe wartości dla młodych mężczyzn, czyli dla dwóch najmłodszych grup wiekowych. Linia

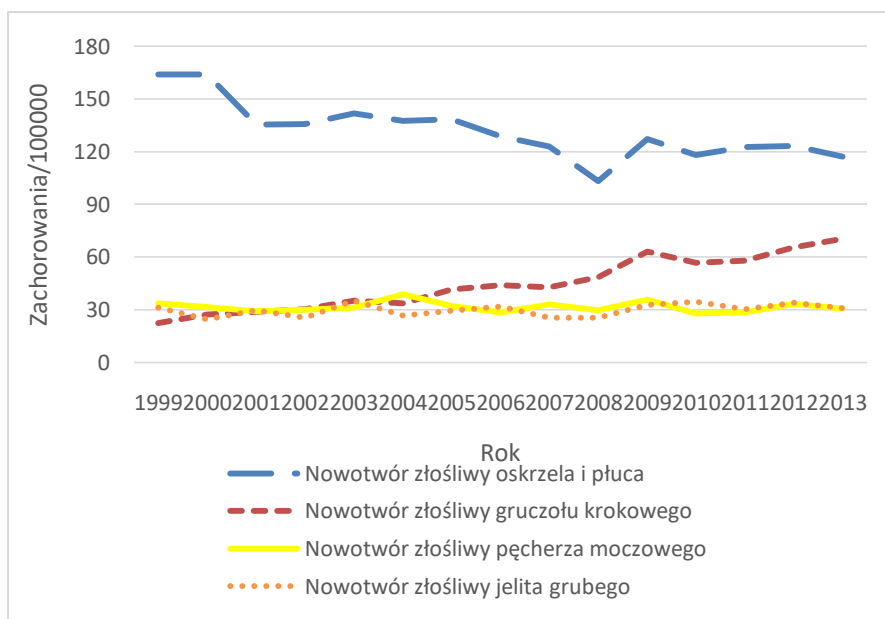
trendu współczynników umieralności dla mężczyzn w średnim oraz w starszym wieku była w stała w całym badanym okresie. Najwyższe wartości współczynników umieralności osiągały dla mężczyzn w grupie wiekowej 65 lat i więcej.



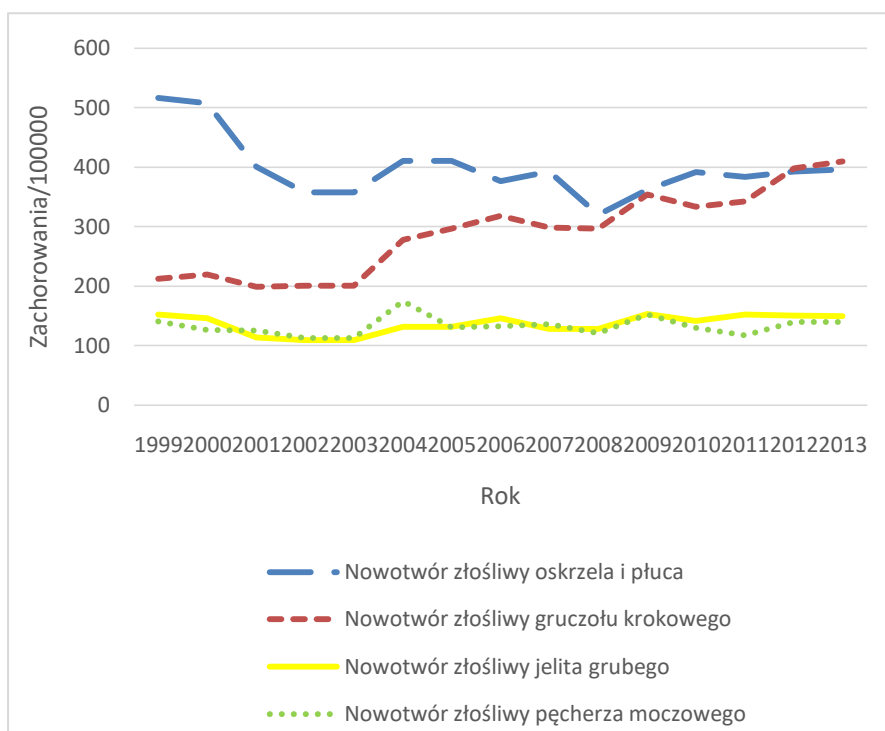
Rysunek 3. Trendy zachorowań na najczęściej występujące nowotwory u mężczyzn w wieku 0-19 lat w województwie śląskim w latach 1999-2013 opracowanie własne według [6]



Rysunek 4. Trendy zachorowań na najczęściej występujące nowotwory u mężczyzn w wieku 20-44 lat w województwie śląskim w latach 1999-2013 opracowanie własne według [6]



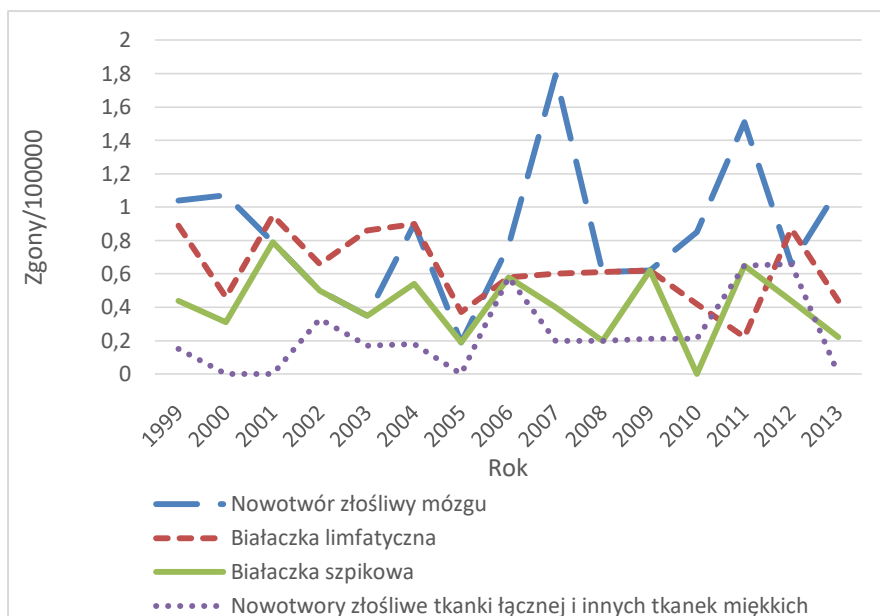
Rysunek 5. Trendy zachorowań na najczęściej występujące nowotwory u mężczyzn w wieku 45-64 lat w województwie śląskim w latach 1999-2013 opracowanie własne według [6]



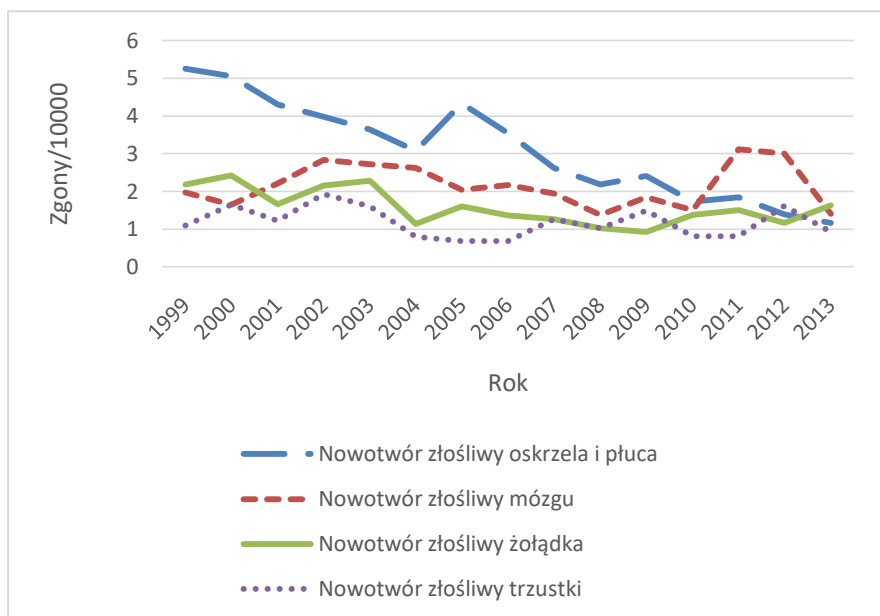
Rysunek 6. Trendy zachorowań na najczęściej występujące nowotwory u mężczyzn w wieku 65 lat i więcej w województwie śląskim w latach 1999-2013 opracowanie własne według [6]

Rysunki 3, 4, 5 i 6 przedstawiają trendy zachorowalności na najczęściej występujące nowotwory złośliwe u mężczyzn, w podziale na cztery grupy wiekowe. Najczęściej występującymi nowotworami dla grupy wiekowej od 0 do 19 lat były białaczka limfatyczna, nowotwór złośliwy mózgu, choroba Hodgkina oraz nowotwór złośliwy jądra. Trendy zachorowalności na najczęściej występujące nowotwory w tej grupie wiekowej cechowały się bardzo dużą zmiennością. Dla grupy wiekowej od 20 do 44 lat dominującymi lokalizacjami nowotworów były jądra, oskrzela i płuca,

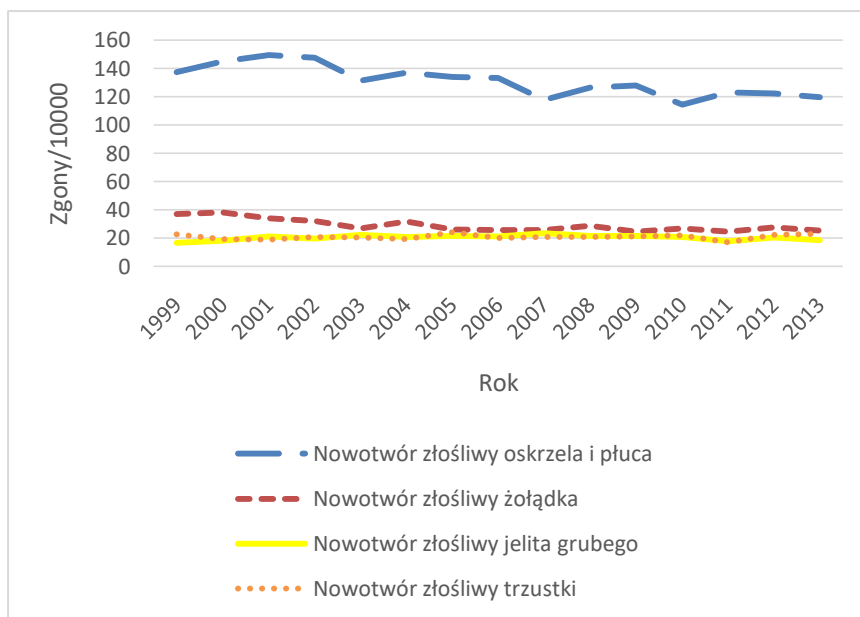
mózg oraz żołądek. Tylko w przypadku nowotworu złośliwego jądra możemy zauważyć wyraźną, stałą tendencję rosnącą zachorowalności. Dla osób w średnim i starszym wieku najczęstszymi lokalizacjami występowania nowotworu były oskrzela i płuca, gruczoł krokowy, pęcherz moczowy i jelito grube. W analizowanych latach zachorowalność na nowotwory oskrzela i płuca dla osób w grupach wiekowych od 45 do 64 lat oraz 65 lat i więcej spadła. Wzrosła natomiast zachorowalność na nowotwory gruczołu krokowego.



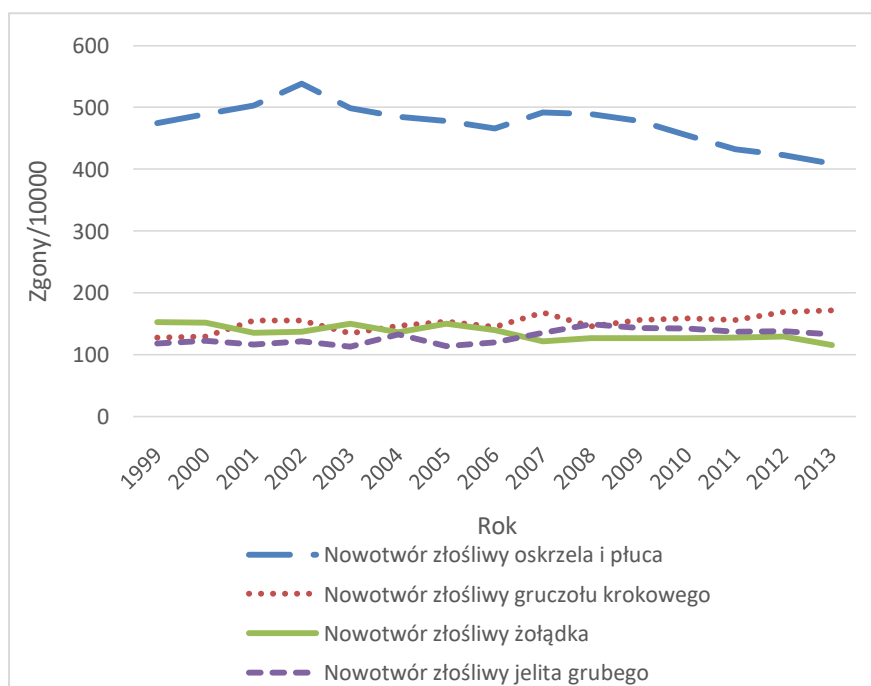
Rysunek 7. Trendy umieralności na najczęściej występujące nowotwory u mężczyzn w wieku 0-19 lat w województwie śląskim w latach 1999-2013 opracowanie własne według [6]



Rysunek 8. Trendy umieralności na najczęściej występujące nowotwory u mężczyzn w wieku 20-44 lat w województwie śląskim w latach 1999-2013 opracowanie własne według [6]



Rysunek 9. Trendy umieralności na najczęściej występujące nowotwory u mężczyzn w wieku 45-64 lat w województwie śląskim w latach 1999-2013 opracowanie własne według [6]



Rysunek 10. Trendy umieralności na najczęściej występujące nowotwory u mężczyzn w wieku 65 lat i więcej w województwie śląskim w latach 1999-2013 opracowanie własne według [6]

Rysunki 7, 8, 9 i 10 przedstawiają trendy umieralności na najczęstsze nowotwory złośliwe występujące u mężczyzn, w podziale na cztery grupy wiekowe. Dla mężczyzn w wieku od 0 do 19 lat największa umieralność była spowodowana nowotworami mózgu, białaczką limfatyczną, białaczką szpikową oraz nowotworami tkanek miękkich. W okresie od 1999 do 2013 roku trend umieralności na najczęstsze nowotwory dla tej grupy wiekowej cechował się bardzo dużą zmiennością. Najczęstszymi nowotworowymi przyczynami zgonu dla mężczyzn w kolejnej grupie wiekowej, czyli od 20 do 44 lat były nowotwory oskrzela i płuca, mózgu, żołądka

i trzustki. W grupie wiekowej od 44 do 65 lat mężczyźni najczęściej umierali z powodu nowotworu oskrzela i płuca, żołądka, jelita grubego i trzustki. W ostatniej grupie wiekowej, czyli mężczyzn w wieku 65 lat i więcej, największa śmiertelność była wywołana przez nowotwory oskrzela i płuca, gruczołu krokowego, żołądka oraz jelita grubego. W przypadku trzech ostatnich grup wiekowych dominującą nowotworową przyczyną zgonu były nowotwory oskrzela i płuca. Jednakże w badanym okresie można zauważyć wyraźną tendencję spadkową dla umieralności wywołanej przez tę lokalizację nowotworu. Największy spadek jest zauważalny dla grupy wiekowej od 20 do 44 lat.

5. Wnioski

We wszystkich grupach mężczyzn na przestrzeni analizowanych lat nastąpił wzrost bezwzględnej liczby zachorowań, jak i bezwzględnej liczby zgonów. Współczynniki standaryzowane zachorowań i zgonów także uległy wzrostowi na przestrzeni lat 1999-2013. Najwyższa wartość współczynnika zachorowalności została odnotowana w 2013 roku, natomiast najwyższa wartość współczynnika zgonów przypada na rok 2012. Współczynniki standaryzowane zachorowań dla poszczególnych grup wiekowych były najniższe wśród osób młodych (grupy od 0 do 19 lat i od 20 do 24 lat), natomiast najwyższe współczynniki zostały odnotowane do grupy osób starszych (65 lat i więcej). Analogiczna sytuacja miała miejsce w przypadku standaryzowanych współczynników zgonów. Dla najmłodszej grupy wiekowej (od 0 do 19 lat) lokalizacjami nowotworowymi dla których odnotowano zarówno najwyższą zachorowalność jak i naj-

wyższą śmiertelność były białaczka limfatyczna oraz nowotwory mózgu. Trendy zachorowalności i śmiertelności w tej grupie wiekowej charakteryzowały się bardzo dużą zmiennością. W grupie osób młodych (od 20 do 44 lat) lokalizacjami w których zachorowania były najczęściej odnotowywane oraz wywoływały największą śmiertelność w badanym okresie były nowotwory oskrzeli i płuc, nowotwory mózgu oraz nowotwory żołądka. Wśród osób w średnim wieku (od 45 do 64 lat) najwyższe współczynniki zachorowalności i umieralności zostały odnotowane dla nowotworów lokalizujących się w oskrzelach i płucach oraz jelicie grubym. W najstarszej z analizowanych grup wiekowych (65 lat i więcej) lokalizacjami dla których zaobserwowano najwyższe współczynniki zachorowalności i zgonów były oskrzela i płuca, gruczoł krokowy oraz jelito grube.

Literatura

1. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. *Nowotwory Złośliwe w Polsce w 2012 roku*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2014
2. Wojtyński B., Goryński P. *Sytuacja Zdrowotna Ludności Polski*, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Warszawa 2008
3. *Biuletyn Statystyczny Ministerstwa Zdrowia, Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia*, Warszawa 2015
4. Kołosa Z., Banasik T. R. *Nowotwory złośliwe w województwie śląskim w 2011 roku*, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach, Gliwice 2013
5. Wojciechowska U., Didkowska J. *Zachorowalność i umieralność na nowotwory w świetle sytuacji demograficznej Polski [w:] Sytuacja Demograficzna Polski*, Rządowa Rada Ludnościowa Warszawa 2013, s.261-280
6. Wojciechowska U., Didkowska J. *Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp z dnia 25/05/2016
7. Zatoński W., Sulkowska U., Przewoźniak K., Zatoński M. *Epidemiologia nowotworów złośliwych w Polsce [w:]. Zachorowalność i umieralność na nowotwory a sytuacja demograficzna Polski*, Rządowa Rada Ludnościowa, Warszawa 2014, s. 30-49
8. *Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – X Rewizja*, Tom I, 2008

Strategie radzenia sobie z chorobą wśród kobiet z nowotworem piersi

Strategies for coping with the disease among women with breast cancer

Dorota Rogala

drogala@cm.umk.pl, Katedra Onkologii, Radioterapii i Ginekologii Onkologicznej, Wydział Nauk o Zdrowiu, UMK w Toruniu
Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy CM UMK w Toruniu

Kinga Sobieralska-Michalak

Katedra Fizjoterapii, Zakład Psychologii Rehabilitacyjnej UMK w Toruniu Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy

Ewelina Deja

Studentka, magister Położnictwa UMK w Toruniu Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy

Streszczenie

Cel pracy: Wyróżnia się dwie postawy jakie przyjmują pacjenci w obliczu diagnozy choroby nowotworowej. Postawa aktywna charakteryzuje się podjęciem walki o własne zdrowie i życie oraz ogólną mobilizacją, oraz pasywna, przejawiająca się lękiem i ogólną rezygnacją pacjenta wobec zastanego problemu. Głównym celem podjętych badań było określenie jakie strategie radzenia sobie z chorobą wybierają kobiety z nowotworem piersi. Materiał i metody: Badaniem objęto 60 pacjentek Oddziału Klinicznego Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii w Bydgoszczy i 40 kobiet z Klubu Amazonka działającego przy Centrum. Wykorzystano ankietę własnej konstrukcji oraz kwestionariusz - Skalę Przystosowania Psychicznego do Choroby Nowotworowej – Mini- MAC. Analizowano zależność między wyborem strategii do walki z chorobą a czynnikami socjodemograficznymi oraz czasem jaki upłynął od momentu wykrycia choroby do operacji. W obliczeniach statystycznych wykorzystano testy: F Snedecora, z-test, t Studenta, „chi – kwadrat”, Shapiro-Wilka, Cochran-Coxa, Barletta, ANOVA. Jako poziom istotności przyjęto $p \leq 0.05$. Wyniki: 1. Kobiety z nowotworem piersi wybierają konstruktywne strategie walki z chorobą: Ducha walki i Pozytywnego przewartościowania. 2. Nie wykazano zależności między wyborem strategii a czynnikami socjodemograficznymi oraz czasem jaki upłynął od momentu wykrycia choroby do operacji. 3. Amazonki częściej wybierały strategię Pozytywnego przewartościowania, pacjentki Oddziału Onkologicznego strategię Ducha walki. Wnioski: 1. Kobiety z nowotworem piersi dobrze przystosowują się do choroby wybierając aktywne strategie radzenia sobie z chorobą. 2. Kobiety we wczesnym okresie po operacji podejmują walkę z chorobą, a w miarę upływu czasu dokonują przewartościowania i próbują znaleźć nadzieję i zadowolenie z przeżytych wspólnie lat.

Słowa kluczowe: rak piersi, radzenie sobie z chorobą, Mini-Mac

Abstract

Aim: There are two different attitudes which patients diagnosed with cancer adopt. The active attitude consists in putting up a fight for one's health and life and in general mobilization, whereas the passive one manifests itself in fear and general surrender. The aim of this study was to determine what strategies to cope with the disease choose women with breast cancer. Material and methods: The research involved 60 patients Clinical Department of Breast Cancer and Reconstructive Surgery Oncology Center in Bydgoszcz and 40 women from the Club Amazon operates at the Centre. The authors used their own survey and the Mini-Mental Adjustment to Cancer scale – Mini-MAC. The authors analyzed the relationship between the coping strategies adopted by patients and sociodemographic factors and the time elapsed between the detection of the disease for surgery. In statistical computations, F Snedecor, z-test, Student's t, "chi - square," Shapiro-Wilk, Cochran-Cox, Barletta, ANOVA coefficient were used. The significance level was assumed at $p \leq 0.05$. Results: 1. Women with breast cancer adopt constructive strategies of coping with the disease. These strategies are: fighting spirit and positive reinterpretation. 2. There was no relationship between the choice of strategy and sociodemographic factors and the time elapsed between the detection of the disease for surgery. 3. Amazon often chose the strategy positive reinterpretation., Department of Oncology patients strategy of fighting spirit. Conclusions: 1. Women with breast cancer are adapting well to the disease selecting active strategies to cope with the disease. 2. Women in the early period after the surgery involved in fighting the disease, and over time make reevaluate and try to find hope and satisfaction lived together years.

Keywords: breast cancer, coping with the disease, Mini-Mac

1. Wstęp

Charakterystyczna dla sytuacji choroby jest aktywność mająca na celu radzenie sobie z emocjami. Działania ukierunkowane są zarówno na opanowanie emocji negatywnych, jak i pobudzenie emocji pozytywnych [1].

Reakcje ludzi w sytuacji choroby bywają rozmaite i zależą od wielu czynników. Część z nich związana jest z charakterem oraz przebiegiem choroby. Jednak w dużej mierze reakcje chorych zdeterminowane są indywidualnymi predyspozycjami charakteru, jak wzorzec

reagowania emocjonalnego i poznawczego, cechy temperamentu, styl i strategia radzenia sobie ze stresem [2].

Przyczyną negatywnych reakcji emocjonalnych jest stres, który wiąże się z rozpoznaniem choroby, niepewnością rokowania oraz towarzyszącymi dolegliwościami fizycznymi. Inną przyczyną złych emocji jest brak wsparcia i kontaktów z rodziną oraz bliskimi, jak również niedostateczny i zły kontakt z personelem medycznym [3].

Reakcje na wiadomość o ciężkiej chorobie, do których zaliczą się chorobę nowotworową, przechodzą zmiany i ulegają przeobrażeniu wraz z upływem czasu. W pierwszym momencie pacjent jest w stanie szoku. Wiadomość o nowotworze przyjmowana jest częściowo i niebezpośrednio. Reakcja zaprzeczania chorobie polega na nieprzyjęciu do świadomości faktu zachorowania lub konsekwencji choroby. Odrzucenie informacji o chorobie jest nieświadome, jest obroną przed zagrożeniem, daje choremu czas na wypracowanie innych środków obrony [1]. Kolejno następuje faza lęku. Pojawia się pytanie: „dlaczego ja?”. Lęk spowodowany jest poczuciem zagrożenia i możliwością utraty najwyższej wartości, jaką jest zdrowie. Lęk może być również spowodowany dolegliwościami fizycznymi, obawą przed odrzuceniem przez bliskich lub troską o nich, występuje także lęk przed śmiercią.

Wiele osób na wiadomość o chorobie może zareagować gniewem, który jest reakcją uczuciową na przeszkodę w realizacji celów. Choroba jest zakłóceniem istniejącego dotychczas porządku. Gniew jest reakcją na nieprawidłowość,

która nie powinna się zdarzyć. Lęk i gniew spełniają funkcje pozytywne, gdyż są siłą mobilizującą do walki, źródłem aktywności i energii. Uczucia te zostaną przez chorego przepracowane w procesie adaptacji. W pewnym okresie choroby mogą pojawić się próby układów, pertraktacji z losem, z opatrnością, z Bogiem. Prośby te argumentowane są nagrodą za dobre zachowanie oraz obietnicą nieproszenia o więcej, jeśli tylko odzyska się zdrowie. Taka reakcja emocjonalna jednak szybko przestaje istnieć, gdyż nie widać skutków pertraktacji i obietnic. W kolejnym etapie następuje żal i przygnębienie. Są to przykre reakcje uczuciowe, które są odpowiedzią na utratę kogoś lub czegoś ważnego, jak np. możliwość wykonywania zawodu, sprawność ruchowa, uroda. Przygnębienie może być również skutkiem długotrwałego stanu smutku, wywołanego np. ciągłą myślą o nieuchronności śmierci.

Po okresie wielu zmian nastrojów i przystosowania się do wiadomości o chorobie, powinien nastąpić moment akceptacji choroby. Chorzy najczęściej godzą się ze swoją sytuacją i wracają do względnej równowagi uczuciowej. Nadzieja, jest stanem oczekiwania od przyszłości czegoś dobrego, zmierzającego do uczucia zadowolenia lub radości. Optymistyczne podejście do życia mobilizuje do działania i stanowi istotny element walki z nowotworem. Stosowane przez pacjentów pozytywne reakcje i sposoby radzenia sobie z chorobą wspomagają proces leczenia, opóźniają rozwój objawów i ułatwiają adaptację do nowej, trudnej sytuacji życiowej [2, 3].

2. Psychologiczne aspekty choroby nowotworowej

2.1. Postawy i sposoby radzenia sobie z chorobą

Radzenie sobie z chorobą definiuje się jako indywidualne procesy regulacyjne danej osoby, służące do odzyskania zaburzonego chorobą samopoczucia i pozwala na dopasowanie się do obciążeń związanych z chorobą i do problemów będących jej skutkiem [4].

Radzenie sobie z nowotworem jest ciągłym i interakcyjnym procesem zmagania się z chorobą, jej obciążeniami i skutkami. W przypadku nowotworu często mówi się o walce. Jest to reakcja, dzięki której choroba postrzegana jest jako oddzielny, obcy, zagrażający byt, który należy przezwyciężyć. Każdy pacjent w związku ze swoją osobowością,

przekonaniami, wcześniejszymi doświadczeniami w zmaganiu się z silnym stresem, reprezentuje swój własny, specyficzny sposób radzenia sobie z chorobą nowotworową i emocjami jej towarzyszącymi. Istotne jest, że postawa wobec choroby i styl radzenia sobie z nią, wpływa na przebieg leczenia oraz jakość życia w okresie choroby i rehabilitacji [5].

Wyróżnić możemy pozytywne i negatywne sposoby radzenia sobie z chorobą. Postawa konstruktywna, związana z duchem walki, jest postawą mobilizującą, aktywną. Chory traktuje chorobę jako osobiste wyzwanie i podejmuje wszelkie możliwe działania zwalczające cho-

robę. Postawa ta charakteryzuje się zapotrzebowaniem na informację, chęcią współdecydowania o leczeniu, co zwiększa poczucie kontroli nad sytuacją. Kolejną pozytywną strategią walki z chorobą jest pozytywne przewartościowanie. Charakteryzuje się ona przeorganizowaniem problemu swojej choroby, aby przy pełnej świadomości znaleźć nadzieję i zadowolenie. Dokonuje się przebudowy swojego życia, poszukuje i wyznacza nowe cele, uczestniczy w grupach wsparcia. Wprowadza się przewartościowanie na korzyść wartości rodzinnych i korzystania z życia.

Z kolei przykładem negatywnej strategii radzenia sobie z chorobą jest zaabsorbowanie lękowe, które wyraża się niepokojem spowodowanym chorobą, która spostrzega jest głównie jako zagrożenie wywołujące lęk, nad któ-

rym pacjent nie może zapanować. Lęk ten powoduje, że każda zmiana interpretowana jest jako sygnał pogarszającego się stanu zdrowia. Strategia destruktywna to także beznadzieść – beznadziejność, która świadczy o poczuciu bezsilności i poddaniu się chorobie. Pacjent nie wykazuje chęci walki, charakteryzuje się fatalizmem i brakiem motywacji. Strategie, które skoncentrowane są na problemie, aktywnym zmaganiu się z chorobą oraz usunięciem lub zminimalizowaniem stresu – są lepsze od strategii skoncentrowanych na emocjach, charakteryzujących się wycofaniem, wyparciem lub zaprzeczaniem. Badania dowodzą, że lepsze rokowanie, dotyczące długości życia, braku nawrotów oraz lepszej jakości życia dotyczą pozytywnych strategii zmagania się z chorobą nowotworową [5, 6].

2.2. Znaczenie grup wsparcia w walce z chorobą nowotworową

Rocznie 15 tysięcy kobiet zapada na chorobę nowotworową piersi. Według statystyk do roku 2025 możemy spodziewać się wzrostu liczby zachorowań na raka piersi. Jest to bez wątpienia ogromny problem natury fizycznej jak i psychicznej. Oznacza to wielkie wyzwanie dla wielodyscyplinarnego personelu medycznego, który w szpitalach i klinikach, zarówno przed, jak i po operacji powinien otoczyć pacjentki odpowiednim wsparciem i pomocą. Co jednak z pacjentkami, które po zakończeniu hospitalizacji często zostają zdane wyłącznie na siebie lub pomoc, która do nich dociera jest niewystarczająca lub nieprawidłowa? Właśnie w tym celu od kilkunastu lat rozwija się w Polsce działalność grup samopomocowych, które stają się integralnym elementem poradnictwa związanego z radzeniem sobie z chorobą.

Kobiety należące do klubów są ekspertami w dziedzinie swoich własnych chorób, łączy je siła ducha, wspólny problem oraz chęć niesienia pomocy kobietom w podobnej sytuacji. Jednym z głównych celów klubów Amazonek jest dostarczanie informacji o chorobie, życiu z nią, istotne są również informacje związane z możliwością protezowania oraz rehabilitacji.

Niezwykle istotnym elementem pracy klubów Amazonek jest wzajemne wsparcie psychiczne, zmniejszanie poziomu strachu, towarzyszenie w trudnych chwilach oraz wspólne mobilizowanie do dalszej walki. Amazonki

współpracują z rodzinami kobiet po mastektomii piersi, psychologami, rehabilitantami, lekarzami oraz pracownikami socjalnymi. Działania organizacji mają na celu dodawanie odwagi kobietom dotkniętym chorobą, aby stały się partnerkami dla wyspecjalizowanego personelu przy podejmowaniu decyzji związanych z leczeniem.

Kobiety działające w klubach swoje działania kierują przede wszystkim na to, by przedstawić nowotwór piersi jako chorobę, której nie należy się wstydzić, trzeba z nią walczyć, mimo, że nie zawsze uda się ją pokonać. System wsparcia działający wśród Amazonek daje poczucie przywiązania, integracji, zrozumienia, przydatności i spełnienia. Wspólne problemy, które łączą Amazonki daje im możliwość wzajemnej wymiany bolesnych przeżyć bez lęku przed odrzuceniem lub niezrozumieniem. Kluby Amazonek działają na szeroką skalę, organizując akcje społeczne, np.: marsze „różowej wstążeczki”, badania profilaktyczne – mammografię, by zapoznać społeczeństwo z problemami kobiet po mastektomii piersi, wczesnym wykrywaniem oraz leczeniem raka piersi.

Kobieta, która jest Amazonką udziela nieprofesjonalnej pomocy innym oraz buduje własną wartość, wzbogacając o nowe role społeczne i czerpiąc radość z dnia codziennego [7, 8].

3. Cel pracy

Celem głównym podjętych badań było ustalenie preferowanych strategii radzenia sobie z chorobą nowotworową piersi, odnoszących

się do pacjentek oddziału onkologicznego oraz do kobiet zrzeszonych w klubie Amazonka.

4. Metodologia badań

4.1. Charakterystyka grupy badawczej

Badaniem objęto 100 kobiet: 60 pacjentek Oddziału Klinicznego Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii im. Prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy i 40 kobiet zrzeszonych w Klubie Amazonka działającym przy Centrum Onkolo-

gii. Grupa badawcza zróżnicowana była pod względem wieku, wykształcenia, stanu cywilnego, miejsca zamieszkania oraz czasu jaki upłynął od momentu wykrycia choroby nowotworowej do operacji.

4.2. Opis narzędzi

Zastosowano następujące narzędzia badawcze: metryczkę do opisanie pacjentek pod względem socjodemograficznym oraz zawierającą pytania dotyczące momentu wykrycia choroby, czasu trwania choroby i daty operacji

oraz Kwestionariusz Skali Przystosowania Psychicznego do Choroby Nowotworowej – Mini- MAC (autor M. Watson i wsp., adaptacja polska Z. Juczyński).

4.3. Metody statystyczne

W pracy zastosowano następujące testy statystyczne: parametryczny test dla dwóch wskaźników struktury, test F Snedecora, z-test, test t Studenta, test Cochran-Coxa, test niezależności „chi-kwadrat”, test Shapiro-Wilka, test Bartletta, test jednoczynnikowej analizy wariancji ANOVA. Jako poziom istotności przyjęto $p=0,05$.

leżności „chi-kwadrat”, test Shapiro-Wilka, test Bartletta, test jednoczynnikowej analizy wariancji ANOVA. Jako poziom istotności przyjęto $p=0,05$.

5. Analiza wyników

5.1. Wybór kierunku analizy statystycznej

Zebrane wyniki 100 ankiet, za pomocą skali Mini – MAC, pozwoliły ocenić wybór strategii radzenia sobie z chorobą wśród kobiet z nowotworem piersi w badanej populacji. W badaniu występują 4 strategie radzenia sobie z chorobą:

- I – zaabsorbowanie lękowe,
- II – duch walki,
- III – bezzadność-beznadziejność,
- IV – pozytywne przewartościowanie.

Strategie I i III nazywane są strategiami destrukcyjnymi (negatywnymi), natomiast strategie II i IV są strategiami konstruktywnymi (pozytywnymi). W ramach każdej strategii

kobiety odpowiadały na 7 umieszczonych w ankiecie pytań, zaznaczając jedną z czterech odpowiedzi, którym nadane były wartości od 1 do 4. W ten sposób liczba otrzymanych punktów dla każdej strategii mieściła się w granicach od 7 do 28. Większa liczba zebranych punktów świadczyła o większym poziomie zdecydowania w ramach danej strategii. Za ostateczny wybór przyjmowana była strategia dla której otrzymano największą ilość punktów.

W poniższej tabeli podano wyniki dla poszczególnych strategii wybranych przez kobiety.

Tabela 1. Wybór strategii radzenia sobie z chorobą nowotworową piersi

	Wybrane strategie					Razem
	I	II	III	IV	II+IV	
Liczba kobiet	2 (2%)	52 (52%)	0 (0%)	33 (33%)	13 (13%)	100 (100%)

Źródło: Opracowanie własne

Z powyższego wynika, że prawie wszystkie kobiety (98%) nastawione są pozytywnie – konstruktywnie – wobec walki z chorobą, wybierając odpowiednio strategię II – duch

walki (52%) lub strategię IV – pozytywne przewartościowanie (33%). W przypadku 13 kobiet liczba punktów dla strategii II i IV była jednakowa, czyli kobiety jednakowo oceniły

strategię ducha walki i pozytywnego przewartościowania.

W poniższej tabeli podano średnie liczby punktów w badanej grupie kobiet, dla każdej

strategii osobno oraz inne parametry statystyczne. W ostatnich dwóch kolumnach przedstawiono ocenę strategii destrukcyjnej (I+III) i konstruktywnej (II+IV).

Tabela 2. Liczba punktów dla wybranej strategii

	Strategia				Destrukcyjna	Konstruktywna
	I	II	III	IV	I+III	II+IV
n	100	100	100	100	100	100
min	7	16	7	14	14	32
max	26	28	26	28	52	56
mediana	16	24	12	24	18,0	47,5
średnia	15,6	23,9	12,0	23,5	27,6	47,4
SD	4,6	2,8	3,6	2,8	7,0	5,0

Źródło: Opracowanie własne

Z podanych wyników widać, że występuje przewaga strategii pozytywnych (II i IV) w których średnie wartości są istotnie większe niż w przypadku strategii negatywnych (I i III).

Za pomocą z-testu ustalono, że średnie poziomy punktacji dla strategii II i IV istotnie nie różnią się między sobą ($p=0,31$, ns), natomiast istotnie większe średnie poziomy punktacje występują w pozostałych strategiach, tj. I i III ($p<0,0001$).

Z przedstawionych danych wnioskować możemy, że 98 % kobiet prezentuje postawy konstruktywne, natomiast tylko 2 % badanych

utożsamia się z postawami destrukcyjnymi. Rozważając problemy badawcze w których do wyboru były cztery strategie, analiza wg wstępnych założeń nie ma podstaw, ponieważ zbyt małe zróżnicowanie wyników (2 osoby strategia destrukcyjna, 98 osób strategia konstrukcyjna), nie daje takich możliwości.

W dalszej części pracy poddano więc analizie poziom zdecydowania w ramach obranych strategii konstruktywnych, kolejno strategia II – duch walki oraz strategia IV – pozytywne przewartościowanie

5.2. Zależność między oceną strategii konstruktywnej a wybranymi parametrami

W poprzednim podrozdziale zostały podane podstawowe parametry statystyczne dla punktacji strategii zbiorowej pozytywnej. Celem analizy statystycznej na danym etapie jest analiza zależności między poziomem (oceną)

punktacji konstruktywnej a czynnikami socjodemograficznymi, czasem, który upłynął od momentu wykrycia choroby do momentu operacji i statusem pacjentki: Amazonka – Pacjentka Centrum Onkologii.

5.2.1. Zmienne socjodemograficzne a punktacja strategii konstruktywnej

Wiek

Wiek badanych mieścił się w przedziale 19 – 80 lat, z wyraźnym wzrostem zachorowań po 40 roku życia. Średni wiek równał się 56,4.

Obliczony współczynnik korelacji liniowej Pearsona jest nieistotny: $R_{xy}=0,11$, $t=1,09<1,98=t_{kr}$, $p=0,28$ (ns) co wskazuje, że poziom strategii pozytywnej nie jest związany z wiekiem.

Stan cywilny

Badana populacja kobiet była podzielona na dwie grupy zróżnicowane pod względem stanu cywilnego (samotna - nie samotna) i w każdej podgrupie zostały obliczone podstawowe parametry statystyczne poziomów punktacji dla strategii pozytywnej oraz wykonano ich porównanie.

Poniżej w tabeli podano obliczone parametry statystyczne oraz wyniki testowania.

Tabela 3. Zależność pomiędzy stanem cywilnym a punktacją strategii pozytywnej

Ocena strategii konstruktywnej	Parametry	Stan cywilny	
		samotna	nie samotna
	N	34	66
	min	34	32
	max	56	56
	mediana	48	47
	średnia	48,1	47,0
	SD	5,4	4,8
	SD	5,4	4,8
Test normalności Shapiro-Wilka	W	0,958	-
	W_{kr}	0,933	-
	normalność	tak	-
Test F Snedecora ($F_{kr}=1,61$)	F	1,25	
	P	0,21 (ns)	
Test t Studenta ($t_{kr}=1,198$)	T	0,99	
	P	0,33 (ns)	

Źródło: Opracowanie własne

Normalność rozkładu punktacji w grupie kobiet samotnych (test Shapiro-Wilka) oraz równość wariancji (test F Snedecora) pozwoliły na zastosowanie parametrycznego testu t Studenta w celu porównania wartości średnich. Test t Studenta nie wykrył istotnej różnicy między średnimi – poziom strategii pozytywnej nie ma związku ze stanem cywilnym.

Miejsce zamieszkania

Badana populacja kobiet była podzielona na dwie grupy pod względem miejsca zamieszkania: miasto-wieś i w każdej podgrupie zostały obliczone podstawowe parametry statystyczne poziomów punktacji dla strategii konstruktywnej oraz wykonano ich porównanie.

Tabela 4. Zależność pomiędzy miejscem zamieszkania a punktacją strategii pozytywnej

Ocena strategii konstruktywnej	Parametry	Miejsce zamieszkania	
		miasto	wieś
	N	84	16
	min	32	38
	max	56	55
	mediana	48	46,8
	średnia	47,5	47,0
	SD	4,9	5,4
	SD	4,9	5,4
Test normalności Shapiro-Wilka	W	-	0,931
	W_{kr}	-	0,887
	normalność	-	Tak
Test F Snedecora ($F_{kr}=1,61$)	F	1,20	
	P	0,29 (ns)	
Test t Studenta ($t_{kr}=1,98$)	T	0,56	
	P	0,57 (ns)	

Źródło: Opracowanie własne

Zastosowany parametryczny test t Studenta nie wykrył istotnej różnicy między średnimi punktacji strategii pozytywnej wśród mieszkańców miast i wsi - poziom strategii pozytywnej nie ma związku z miejscem zamieszkania.

Wykształcenie

Badana populacja kobiet była podzielona na trzy podgrupy względem wykształcenia i dla

każdej podgrupy zostały obliczone podstawowe parametry statystyczne punktacji, zastosowano również test jednoczynnikowej analizy wariancji ANOVA w celu porównania wartości średnich. Zastosowanie tego testu było uzasadnione brakiem różnicy między wariancjami (test Bartletta) oraz normalnością rozkładu ocen w każdej podgrupie.

Tabela 5. Zależność pomiędzy wykształceniem a punktacją strategii pozytywnej

Ocena strategii konstruktywnej	Parametry	Wykształcenie		
		podstawowe	średnie	wyższe
	N	30	44	26
	Min	32	39	34
	Max	56	56	56
	mediana	49	47	47
	średnia	47,6	47,4	47,1
	SD	5,3	4,9	5,1
Test normalności Shapiro-Wilka	W	0,944	0,945	0,965
	W_{kr}	0,927	0,944	0,920
	normalność	tak	tak	Tak
Test Barletta ($\chi^2_{kr}=5,99$)	χ^2	0,18		
	P	0,92 (ns)		
Test ANOVA ($F_{kr}=3,09$)	F	0,07		
	P	0,94 (ns)		

Źródło: Opracowanie własne

Test ANOVA nie wykrył istotnej różnicy między średnimi - poziom strategii konstruktywnej nie ma związku z wykształceniem.

5.2.2. Czas dzielący moment wykrycia choroby od operacji a punktacją strategii konstruktywnej

Obliczony współczynnik korelacji liniowej Pearsona jest nieistotny: $R_{xy}=0,07$, $t=0,69 < 1,98=t_{kr}$, $p=0,49$ (ns) - poziom strategii

konstruktywnej nie ma związku z ilością dni dzielących moment wykrycia choroby od operacji.

5.2.3. Status pacjentki a punktacją strategii konstruktywnej

Tabela 6. Zależność pomiędzy statusem pacjentki a punktacją strategii pozytywnej

Ocena strategii konstruktywnej	Parametry	Status pacjentki	
		Amazonka	Pacjentka Oddziału CO
	N	40	60
	min	39	32
	max	56	56
	mediana	49	47
	średnia	48,1	47,0
	SD	5,0	5,0
Test normalności Shapiro-Wilka	W	0,944	-
	W_{kr}	0,940	-
	normalność	tak	-
Test F Snedecora ($F_{kr}=1,60$)	F	1,00	
	P	0,49 (ns)	
Test t Studenta ($t_{kr}=1,98$)	T	1,06	
	P	0,29 (ns)	

Źródło: Opracowanie własne

Nie wykryto istotnej różnicy między średnimi poziomami ocen strategii konstruktywnej, przyznanej przez Amazonki oraz Pacjentki

Oddziału Centrum Onkologii – poziom strategii pozytywnej nie ma związku ze statusem pacjentki.

5.3. Porównanie wybranych parametrów w podgrupach o różnych pozytywnych strategiach radzenia sobie z chorobą

Badana obecnie populacja kobiet (98, pominięto 2, które wybrały strategię negatywną) była podzielona na 3 podgrupy strategii pozytywnych: strategia II (52 kobiety), strategii IV (33 kobiety) i strategia II+IV (13 kobiet).

Następnie wybrane parametry zostały porównane w dwóch podgrupach charakteryzujących się pozytywnymi strategiami: strategia II (duch walki) i strategia IV (pozytywne prze-wartościowanie).

5.3.1. Zmienne socjodemograficzne a wybór strategii pozytywnej

Wiek

Tabela 7. Wiek a wybór strategii pozytywnej

Wiek	Parametry	Porównywane grupy	
		strategia II	strategia IV
	N	52	33
	min	19	36
	max	80	74
	mediana	56	59
	średnia	54,7	58,2
	SD	13,5	8,2
Test normalności Shapiro-Wilka	W	-	0,976
	W_{kr}	-	0,931
	normalność	-	tak
Test F Snedecora ($F_{kr}=1,73$)	F	2,74	
	P	0,002	
Test C Cochra-na-Coxa ($C_{kr}=2,02$)	T	1,49	
	P	0,14 (ns)	

Źródło: Opracowanie własne

Test Shapiro-Wilka nie odrzucił hipotezy o normalności rozkładu wieku w grupie kobiet, które przyjęły strategię IV, natomiast test F Snedecora wykrył istotną różnicę między wariancjami. Dlatego był zastosowany parametryczny test Cochra-na-Coxa, który nie wykrył

istotnej różnicy między średnim wiekiem a przyjętą strategią w porównywanych grupach.

Stan cywilny

Zbudowano 4-polową tablicę korelacyjną i zastosowano nieparametryczny test „chi-kwadrat”.

Tabela 8. Stan cywilny a wybór strategii pozytywnej

		Stan cywilny		
		samotna	nie samotna	Razem
Strategia	II	18	34	52
	IV	10	23	33
Razem		28	57	85
Test χ^2 ($\chi^2_{kr}=3,84$)	χ^2	0,17		
	P	0,68 (ns)		

Źródło: Opracowanie własne

Test nie wykrył zależności między stanem cywilnym a wyborem strategii konstruktywnej ($p=0,68$, ns).

Miejsce zamieszkania

Ze względu na małą liczebność jednej klasy (4) zastosowano test „chi-kwadrat” z poprawką Yatesa.

Tabela 9. Miejsce zamieszkanie a wybór strategii pozytywnej

		Miejsce zamieszkania		
		miasto	wieś	Razem
Strategia	II	42	10	52
	IV	29	4	33
Razem		71	14	85
Test χ^2 z poprawką Yatesa $(\chi^2_{kr}=3,84)$	χ^2	0,31		
	P	0,57 (ns)		

Źródło: Opracowanie własne

Test nie wykrył zależności między miejscem zamieszkania a wyborem strategii konstruktywnej ($p=0,57$, ns).

Wykształcenie

W celu ustalenia zależności korelacyjnej między wyborem strategii, a poziomem wykształcenia została zbudowana 6-polowa tablica korelacyjna i zastosowany nieparametryczny test niezależności „chi-kwadrat”.

Tabela 10. Wykształcenie a wybór strategii pozytywnej

		Wykształcenie			
		podstawowe	średnie	wyższe	Razem
Strategia	II	13	24	15	52
	IV	11	15	7	33
Razem		24	39	22	85
Test χ^2 ($\chi^2_{kr}=3,84$)	χ^2	0,97			
	p	0,62 (ns)			

Źródło: Opracowanie własne

Test nie wykrył zależności korelacyjnej między wykształceniem a wybraną strategią ($p=0,62$ ns).

5.3.2. Status pacjentki a wybór strategii pozytywnej

Tabela 11 Status pacjentki a wybór strategii pozytywnej

		Pacjentki		
		Amazonki	Pacjentki CO	Razem
Strategia	II	16	36	52
	IV	18	15	33
Razem		34	51	85
Test χ^2 ($\chi^2_{kr}=3,84$)	χ^2	4,75		
	P	0.03		

Źródło: Opracowanie własne

Test „chi-kwadrat” wykrył zależność między statusem pacjentki a wybieraną strategią – wartość obliczonej statystyki jest większa od wartości krytycznej. Test dla dwóch frakcji potwierdził ten wynik $u=2,18 > 1,96 = u_{kr}$,

$p=0,03$ - Amazonki częściej wybierają strategię IV – pozytywne przewartościowanie, natomiast Pacjentki Centrum Onkologii strategię II – duch walki.

6. Podsumowanie

W badanym materiale analizowano strategię radzenia sobie z chorobą wśród kobiet z nowotworem piersi. Przeprowadzona ankieta mierzyła cztery strategie:

1. Zaabsorbowanie lękowe.
2. Duch walki.
3. Bezradność – beznadziejność.
4. Pozytywne przewartościowanie.

Na podstawie przeprowadzonych badań, prezentowanych w niniejszej pracy, spośród 100 ankietowanych kobiet, 98 wybrało strategię konstruktywnego radzenia sobie z chorobą, tj. duch walki oraz pozytywne przewartościowanie. Tylko 2 kobiety wybrały strategię destrukcyjną, tj. zaabsorbowanie lękowe, żadna z nich nie wybrała postawy bezradności – beznadziejności. Z powyższego wynika więc, że prawie wszystkie kobiety są pozytywnie nastawione do walki z chorobą. Podobne wyniki uzyskali inni autorzy badając kobiety z nowotworem piersi i narządów rodnych [9-14].

W dalszej części pracy próbowano odpowiedzieć na pytanie czy zmienne demograficzne, status pacjentki oraz czas jaki upłynął od momentu wykrycia choroby decyduje o nasileniu jednej z pozytywnych strategii, tj. duch walki lub pozytywne przewartościowanie.

Według dostępnych źródeł najczęściej na raka piersi chorują kobiety po 50 roku życia [15]. Potwierdzają to przeprowadzone badania, ponieważ 75% ankietowanych to pacjentki po 50 roku życia. Jednak rozpiętość wiekowa w badanej grupie, to wiek pomiędzy 20 a 70 rokiem życia. Wyniki z przeprowadzonych badań nie wykazują związku między wiekiem, a poziomem strategii pozytywnej ($p=0,28$, ns), jak również nie wykryły istotnej różnicy między średnim wiekiem a przyjętą strategią konstruktywną.

Stan cywilny kobiet chorujących na raka piersi, nie decydował o poziomie strategii konstruktywnej, ponieważ przeprowadzone obliczenia nie wykazały istotnej różnicy ($0,33$, ns). Nie wykryto również różnic w wyborze jednej ze strategii konstruktywnej w zależności od stanu cywilnego ($p=0,68$, ns).

Podobnie sytuacja ma się w poziomie strategii konstruktywnej w zależności od miejsca zamieszkania ($p=0,57$, ns) i wykształcenia ($p=0,94$, ns), ponieważ nie wykazano związku między badanymi parametrami a nasileniem strategii. Nie wykazano również związku między miejscem zamieszkania ($p=0,57$, ns) i wy-

kształceniem ($p=0,62$, ns), a wyborem jednej ze strategii pozytywnej.

Zależność wyboru strategii od zmiennych demograficznych pokazuje w innych badaniach własnych autorka. W pierwszym kobiety z rakiem szyjki macicy żyjące w związkach osiągnęły przeciętnie wyższe wyniki w stosowaniu strategii bezradności-beznadziejności oraz pozytywnego przewartościowania, niż kobiety samotne, a osoby o złej i przeciętnej sytuacji finansowej przejawiały wyższą skłonność do stosowania strategii destrukcyjnych [13].

W drugim badaniu własnym kobiety po histerektomii żyjące w związku częściej niż samotne wybierały strategię destrukcyjną „bezradność – beznadziejność”, a te o lepszym statusie materialnym – strategię konstruktywną „pozytywne przewartościowanie” [14].

Podsumowując, można powiedzieć, że kobiety, bez względu na wiek, stan cywilny, miejsce zamieszkania oraz wykształcenie w każdej z grup wybierają konstruktywne strategię radzenia sobie z chorobą nowotworową i w podobnym nasileniu wybierają zarówno strategię ducha walki jak i pozytywnego przewartościowania.

Powyższe dane, mogą sugerować zmianę w nastawieniu społeczeństwa, do problemu choroby nowotworowej która kiedyś wiązała się wyłącznie z negatywnymi emocjami. Obecnie pacjentki wykazują chęć przezwyciężenia choroby i mobilizację do walki z nią. Statystyki pokazują, że pomimo wzrostu zachorowań na raka piersi, umieralność z tego powodu wciąż maleje [16]. Niewątpliwie jest to zasługą wdrożonej profilaktyki i wcześniej wprowadzonego leczenia, jak również dobrego stanu psychicznego pacjentek podejmujących leczenie.

Kolejnym aspektem, który decydować mógł o wyborze strategii radzenia sobie z chorobą, był czas jaki upłynął od momentu wykrycia choroby do momentu operacji. Według Pawlickiego czas od pierwszych objawów do rozpoczęcia leczenia to 5 miesięcy, czyli ok. 150 dni. W przeprowadzonych badaniach średni czas wynosił 120 dni, czyli w przybliżeniu 4 miesiące. Wiadome jest, że jak najszybsze zgłoszenie się do lekarza i podjęcie terapii daje ogromną szansę na wyleczenie. Co więc może decydować o takim odstępie czasowym? Możliwe jest, że kobiety boją się rozpoznania lub nie wiedzą jak wyglądają pierwsze objawy raka. Co 5 chora na raka piersi, traci szansę na wyzdrowienie w wyniku leczenia metodami

niekonwencjonalnymi, zamiast leczenia specjalistycznego, co daje średni czas zwłoki około 3 miesiące. Poprawienie tych wyników choćby o połowę, uratowałoby życie 2500 kobiet rocznie, czyli zmniejszyłoby umieralność o blisko 50% [15]. Wśród zbadanych kobiet najkrótszy czas jaki upłynął od momentu wykrycia choroby do momentu operacji to 6 dni, najdłuższy natomiast to 624 dni. Jednak bez względu na ilość dzielących dni, zdecydowana większość wybrała strategię konstruktywne. Nie wykazano związku między czasem dzielącym moment wykrycia choroby i operacji a poziomem strategii pozytywnej ($p=0,49$, ns). Do podobnych wniosków doszła Milik w swoich badaniach. Zarówno przed- jak i po zabiegu kobiety z rakiem piersi stosowały strategię pozytywne, a po zabiegu znacznie rzadziej miały skłonność do stosowania strategii destrukcyjnych Te, które przeszły operację w czasie powyżej jednego roku, były bardziej skłonne do stosowania strategii konstruktywnych, niż kobiety tuż po zabiegu [17].

Pacjentki niezależnie od swojego statusu, czy to pacjentki oddziału czy Amazonki, wybierały pozytywne strategię. Istotna różnica istnieje w poziomie zdecydowania wybranej strategii konstruktywnej. Amazonki częściej wybierają strategię IV, tj. pozytywne przewartościowanie, natomiast pacjentki oddziału szpitalnego prezentują postawę ducha walki ($p=0,03$). Taki stan rzeczy prawdopodobnie spowodowany jest czasem jaki upłynął od wykrycia choroby. Pacjentki Oddziału Onkologicznego, pojawiają się na nim średnio około 4 miesiące po wykryciu choroby. W tym czasie miały już możliwość pogodzenia się z chorobą, przeszły pierwsze reakcje emocjonalne spowodowane wiadomością o zachorowaniu. Początkowe chwile po diagnozie to szok, niedowierzanie, złość, w dalszym etapie rozpacz, smutek, lęk, aż wreszcie przychodzi czas na pogodzenie się z chorobą i budzi się w pacjentach chęć walki. W procesie przystosowania się do choroby pomocne są tzw. mechanizmy obronne, które uruchamiają się w sytuacjach trudnych takie jak: wypieranie, tłumienie, zaprzeczanie, ucieczka. Pacjentki z nowotworem piersi, podczas pierwszych 4 miesięcy od zachorowania, przechodzą pierwsze reakcje, znajdują odpowiedź na nurtujące je pytania, otrzymują pomoc ze strony najbliższych i mają czas by dojść do prezentowanej strategii - ducha walki [1, 2].

Kobiety zrzeszone w klubie Amazonka, prezentują z kolei strategię pozytywnego przewartościowania. Fakt ten, może wynikać z dłuższego okresu czasu, jaki upłynął od momentu wykrycia choroby do operacji. Amazonki uczestniczą w spotkaniach klubu, mimo wielu lat, od czasu wykrycia nowotworu i przejścia terapii. Przez ten czas kobiety mają możliwość spokojnego uporządkowania zmian jakie zaszły w ich życiu, mogą świadomie pogodzić się z zaistniałą sytuacją. Wraz z upływem czasu może zmienić się sposób podejścia do choroby. Pozytywne przewartościowanie prezentowane przez Amazonki, wynika z pogodzenia się z chorobą, z dobrych efektów prowadzonej terapii oraz chęci panowania nad sytuacją [4, 5].

Według twórców skali Mini- MAC, którą posłużono się w badaniach, założono, że strategię pozytywne, II + IV oraz strategię negatywne, I + III korelują ze sobą dodatnio. Założenie to potwierdziło się w przeprowadzonych badaniach, gdyż strategię negatywne to kolejno 0% i 2%, natomiast strategię pozytywne to 52% i 33%. Dodatkowo badania autorów skali pokazały występowanie strategii ducha walki i pozytywnego przewartościowania wśród kobiet cierpiących na nowotwór piersi, co również zostało potwierdzone badaniami [6].

Według Salomon, istnieją dowody na to, że pacjentki, które żyją dłużej po diagnozie raka piersi to te, które postrzegają chorobę jako wyzwanie i dążą do uzyskania kontroli nad nowotworem oraz do pokonania go [6]. Tak więc chodzi o pacjentki, które prezentują postawę ducha walki, a w przypadku prezentowanych badań to aż 65% badanej grupy. W aspekcie prezentowanych danych, należy koniecznie podejmować wszelkie możliwe działania w celu poprawienia sytuacji psychicznej kobiet z nowotworem piersi, ponieważ pozytywna strategia radzenia sobie z chorobą w przewidywaniach wydłuża czas przeżycia. Należy zwrócić uwagę na pomoc psychologa, gdyż dzięki tego typu pomocy możliwe będzie osiągnięcie jak najszybciej, najlepszej strategii walki z chorobą, co może znacząco wpłynąć na proces leczenia

W roku 2005 przeprowadzono badania dotyczące: „Wpływu choroby na życie emocjonalne kobiet po operacji raka piersi zrzeszonych w klubie Amazonka” [18]. Badana grupa prezentowała 102 kobiety o zbliżonej charakterystyce socjodemograficznej do obecnie ankietowanych. Obie grupy zostały zbadane tym

samym narzędziem, tzn. Skalą Mini – MAC. Przeprowadzone 7 lat temu badań wykazały, że prawie połowa kobiet, tj. 46%, wykazała optymistyczne nastawienie do choroby, czyli prezentowały pozytywne style radzenia sobie z chorobą. Dane te można porównać z uzyskanymi wynikami w wyniku przeprowadzonej obecnie ankiety, w której prawie wszystkie kobiety, tj. 98%, wykazały nastawienie optymistyczne i cechowały się konstruktywnymi postawami wobec choroby.

Tak więc, podsumowując otrzymane wyniki, zauważamy znaczący (50%) wzrost pozytywnego radzenia sobie z chorobą. Jest to wyraźny dowód na to, że podejmowane działania walki z nowotworem piersi, przynoszą oczekiwane rezultaty.

Skala Mini – MAC do pomiaru Przystosowania się do Choroby Nowotworowej jest narzędziem standaryzowanym i możliwym do użycia w wielu pracach. Została ona również użyta do pracy na temat: „Strategie radzenia sobie z chorobą nowotworową a jakość życia” [19]. Badania, które przeprowadzono, obejmowały 60 osób z rozpoznaniem nowotworu piersi i narządów rodnych. Z uwagi na to, że badanie przeprowadzone zostało w 2002 roku, skala Mini – MAC mierzyła jeszcze 5 strategii, które brzmiały następująco:

I. Duch walki

II. Zaabsorbowanie lękowe

III. Bezradność – beznadziejność

IV. Fatalizm

V. FSH (wskaźnik różnic wyników ducha walki i bezradność – beznadziejność)

Skala w 2009 uległa przekształceniu, mierząc 4, analizowane w naszym badaniu, strategie:

I. Zaabsorbowanie lękowe

II. Duch walki

III. Bezradność - beznadziejność

IV. Pozytywne przewartościowanie

Badania przeprowadzone w 2002 roku wykazały, że wyższe wyniki w ocenie ogólnej życia uzyskały te badane, które deklarowały stosowanie aktywnych form zmagania się ze stresem nowotworowym, tak więc prezentowa-

ły pozytywne sposoby radzenia sobie z chorobą. Pacjentki, które uzyskały wysokie wyniki w strategii FSH – te u których przeważa duch walki nad bezradnością – beznadziejnością, lepiej oceniają ogólną jakość życia oraz rzadziej skarżą się na dolegliwości bólowe. W badaniach prezentowanych w pracy również znacząco przeważa duch walki, gdyż była to strategia najczęściej wybierana, natomiast strategii bezradność – beznadziejność nie wybrał nikt.

Tak więc wnioski, płynące z przeprowadzonych badań są podobne do przedstawionych wcześniej. Odpowiedni sposób zmagania się z chorobą pomaga w uzyskaniu odpowiedniego stanu psychicznego, jak również ma znaczący wpływ na odczuwane dolegliwości somatyczne oraz jakość życia w chorobie.

Skalą Mini – MAC posłużono się również w badaniu „Zaburzenia nastroju i strategie przystosowania do choroby u kobiet leczonych operacyjnie z powodu nowotworu piersi i narządów rodnych” [9]. Pacjentki badano za pomocą skali Mini – MAC oraz Kwestionariuszem Inwentarz Depresji Becka. Z przeprowadzonych badań wynikało, iż istnieje związek między objawami obniżonego nastroju, a strategiami zaabsorbowanie lękowe oraz bezradność – beznadziejność. Natomiast niska punktacja Inwentarza Depresji Becka, koreluje ze strategiami ducha walki oraz pozytywnego przewartościowania. Wydaje się więc, iż przyjmowane strategie pozytywne mają istotne znaczenie na zachowanie dobrego samopoczucia i uniknięcie depresji. W pracy tej wykazano również wysoki poziom wsparcia społecznego. Stowarzyszenie Amazonka okazało się ogromnym wsparciem dla kobiet z nowotworem piersi. Niestety nie obserwuje się podobnych zachowań wśród grupy kobiet z nowotworem narządów rodnych, na co wskazuje w swoich badaniach Kozińska [20]. Dana sytuacja ukazuje istotę istnienia grup wsparcia i wskazuje na konieczność powstawania odrębnych grup wśród osób z różnego rodzaju chorobami nowotworowymi.

Literatura

1. Heszen I., Sęk H. *Psychologia zdrowia*, Wydawnictwo Naukowe PWN., Warszawa 2007
2. Dolińska – Zygmunt G. *Podstawy psychologii zdrowia*, Wydawnictwo Uniwersytetu Wrocławskiego., Wrocław 2001
3. Jassem J. *Rak sutka. Podręcznik dla studentów i lekarzy*, Springer PWN., Warszawa 2002
4. Unger C., Weis J. *Onkologia. Niekonwencjonalne i wspomagające sposoby terapii – strategie terapeutyczne*, MedPharm Polska., Wrocław 2008
5. Bętkowska – Korpała B., Gierowski J.K. *Psychologia lekarska w leczeniu chorych somatycznie*, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego., Kraków 2007
6. Juczyński Z. *Narzędzia pomiaru w promocji i psychologii zdrowia*, Pracownia Testów Psychologicznych., Warszawa 2009
7. Dorfmueller M., Dietzfelbinger H. *Psychoonkologia. Diagnostyka, metody terapeutyczne*, Elsevier Urban&Partner., Wrocław 2011
8. van de Velde C.J.H. *New development in the treatment of breast cancer. Surgical aspects with regard to the sentinel node*, Cancer., 50 (2000), s. 26-28
9. Malicka I., Szczepańska J., Anioł K. *Zaburzenia nastroju i strategie przystosowania do choroby u kobiet leczonych operacyjnie z powodu nowotworu piersi i narządów rodnych*, Współczesna Onkologia., 13 (1) (2009), s. 41-46
10. Michałowska-Wieczorek I. *Rola wsparcia w zmaganiu się z chorobą nowotworową*, Psychoonkologia., 10 (2006), s. 51-56
11. Szczepańska-Gieracha J., Malicka I., Rymaszewska J. *Przystosowanie psychologiczne kobiet bezpośrednio po operacji onkologicznej i po zakończeniu leczenia*, Współczesna Onkologia., 14 (2010), s. 403-410
12. Kozak G. *Zróżnicowanie strategii radzenia sobie z nowotworem chorych w przebiegu wybranych nowotworów złośliwych*, Anestezjologia i Ratownictwo., 6 (2012), s. 162-170
13. Rogala D., Mazur A., Maślińska M., Koper K., Staniszevska M. *Psychological adaptation to cancer and strategies for coping with pain in patients with cervical cancer*, Archives of Perinatal Medicine., 22 (1) (2016), s.59-65
14. Rogala D., Mazur A., Maślińska M., Koper K., Wysocka J. *Poczucie własnej skuteczności i strategie przystosowania do choroby u pacjentek z nowotworem narządu rodowego*, Current Gynecology Oncology., 13 (3) (2015), s. 154-164
15. Pawlicki M. *Rak piersi – nowe nadzieje i możliwości leczenia*, α-Medica Press., Bielsko-Biała 2011
16. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W. *Prognozy zachorowań i zgonów na wybrane nowotwory w Polsce do 2025r.*, Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów., Warszawa 2009
17. Milik A. *Przystosowanie się do choroby u kobiet z nowotworem piersi przed mastektomią i po niej przed zabiegiem oszczędzającym i po tym zabiegu*, Psychoonkologia., 2 (2013), s. 50-55
18. Nowicki A., Kwasińska E., Rzepka K., Walentowicz M., Grabiec M. *Wpływ choroby na życie emocjonalne kobiet po operacji raka piersi zrzeszonych w klubach „Amazonka”*, Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie., 55 (3) (2009), s. 81-85
19. Miniszewska J., Chrystowska – Jabłońska B. *Strategie radzenia sobie z chorobą nowotworową a jakość życia*, Psychoonkologia., 6 (4) (2002), s. 89-94
20. Kozińska B. *Przywiązanie a strategie przystosowania psychicznego do choroby nowotworowej w grupie kobiet z rakiem piersi*, Psychoonkologia., 1 (2013), s. 31-34

Indeks autorów

Bojarska-Junak A. 14
Czekaj P. 5
Deja E. 45
Dugiełło B. 5
Hełka M. 19, 27, 35
Kowalska W. 14
Moździerz A. 19, 27, 35

Musiał P. 19, 27, 35
Noga A. 5
Rogala D. 45
Sobieralska-Michalak K. 45
Stojko M. 19, 27, 35
Waldowska M. 14