

Czy można świadomym stylem życia zredukować indywidualne ryzyko zachorowania na raka? Fakty i mity o etiologii chorób nowotworowych

Lifestyle and individual risk of contracting neoplastic disease: facts and myths concerning the aetiology of cancer

Józefa Antonina Węsierska-Gądek

Institut Badań nad Rakiem, Uniwersytet Medyczny w Wiedniu, Austria

Psychoonkologia 2018, 22 (1): 23–33

DOI: <https://doi.org/10.5114/pson.2018.81690>

Adres do korespondencji:

prof. dr Józefa Antonina Węsierska-Gądek
Institut für Krebsforschung
Medizinische Universität Wien,
Austria
e-mail: jozefa.gadek-wesierski@meduniwien.ac.at

Streszczenie

Analiza śmiertelności w różnych grupach wiekowych w USA i Austrii wykazała, że choroby układu krążenia oraz wypadki są najczęstszymi przyczynami zgonów w grupie wiekowej od roku do 59 lat, natomiast w grupie 60–80 lat najczęstszą przyczyną śmierci była choroba nowotworowa. Te dane wskazują jednoznacznie, że rak jest chorobą zaawansowanego wieku. Wydłużanie się życia osób starszych przy jednoczesnym spadku liczby urodzeń skutkuje wyraźną zmianą struktury społecznej. Starzenie się społeczeństw w krajach o wysokim stopniu rozwoju koreluje z podwyższonym ryzykiem zachorowania na raka. Z kolei znaczne międzyosobnicze różnice dotyczące związku między ryzykiem zachorowania na raka a starzeniem wskazują, że w inicjacji procesu nowotworzenia istotną rolę odgrywa raczej wiek fizjologiczny, a nie chronologiczny. Potwierdzają to dane epidemiologiczne, które ujawniają duże różnice w częstości zachorowań na nowotwory złośliwe w zależności od wieku, płci, pochodzenia etnicznego czy rasy, wskazując tym samym na udział czynników środowiskowych w zwiększaniu ryzyka zachorowania na nowotwory (niewłaściwe lub niebilansowane odżywianie, palenie tytoniu, niska aktywność fizyczna, długoterminowa otyłość, permanentny stres, nadmierne spożywanie alkoholu, ekspozycja na promieniowanie UV, długotrwałe przyjmowanie leków zawierających hormony, czynniki infekcyjne).

Zgromadzone dane pokazują, że czynniki podwyższonego ryzyka rozwoju nowotworów związane ze stylem życia odgrywają istotną rolę nie tylko w profilaktyce pierwotnej, lecz także w rokowaniu pacjentów z rozpoznaną chorobą nowotworową.

Abstract

Analysis of mortalities by age group in the USA and Austria revealed that accidents and heart diseases are the most frequent causes of death at ages from one to 59 years, but cancer becomes the leading cause for patients aged 60 to 80 years. These data indicate that cancer is generally an age-associated disease. Thus, the increases in life expectancy and ageing of society in high-income countries seem to correlate with elevated cancer incidence. However, there are very large inter-individual variations in cancer risks and aging, indicating that physiological rather than chronological age plays a key role in cancerogenesis. Interestingly, epidemiological data revealed that cancer incidence rates vary with age, gender, ethnicity, and race, implying that environmental factors and lifestyle are also involved in cancer development. Inappropriate dietary patterns, sedentary lifestyles, obesity, permanent stress, immoderate alcohol and tobacco consumption, and long-term exposure to synthetic hormones are all

known cancer risks. There is increasing evidence that lifestyle factors generally play important roles not only in primary cancer prevention but also in the prognosis of diagnosed cancer patients.

Słowa kluczowe: styl życia, czynniki ryzyka zachorowania na raka, kancerofobia, profilaktyka raka.

Key words: life style, cancer risk, cancerophobia, cancer prevention.

Wstęp

W krajach uprzemysłowionych panuje przekonanie, że choroby nowotworowe są najczęstszą przyczyną zgonów. W dużym stopniu jest to spowodowane informacjami udostępnianymi przez Światową Organizację Zdrowia (*World Health Organization* – WHO). Jak wynika z najnowszego raportu opublikowanego przez WHO, w 2018 r. na raka zachorowało ponad 18 mln osób, a ok. 9,6 mln umrze w tym roku [1]. Najczęściej występującymi nowotworami są rak piersi, rak płuc oraz rak jelita. W skali globalnej jeden z sześciu przypadków śmierci spowodowany jest rakiem. Według prognoz liczba zachorowań na nowotwory w 2040 r. wzrośnie do 30 mln [1].

Ankiety przeprowadzone wśród ludności wykazały, że choroby nowotworowe powszechnie są postrzegane jako realne zagrożenie zdrowia i życia [2, 3]. U wielu ankietowanych pojawia się także lęk przed zachorowaniem na raka [2, 3]. Zasadniczo negatywną ocenę chorób nowotworowych należy potraktować jako racjonalne zachowanie motywujące do zapoznania się z czynnikami przyczyniającymi się bezpośrednio lub pośrednio do transformacji nowotworowej. Następstwem tego procesu poznawczego może być świadome kształtowanie własnego trybu życia w taki sposób, aby unikać kontaktu z czynnikami kancerogennymi, względnie zminimalizować ekspozycję na nie i w ten sposób znacząco zmniejszyć ryzyko zachorowania na raka. Gdy jednak racjonalna postawa zmierzająca do kształtowania zdrowego stylu życia przerozdzi się w obsesyjny lęk przed zachorowaniem na raka, powstaje tzw. kancerofobia [4, 5]. Polega ona na doświadczaniu nadmiernego niepokoju i strachu w sytuacjach obiektywnie niezagrażających zdrowiu. Taki stan emocjonalny prowadzi często do sytuacji, w której pomimo braku jakichkolwiek symptomów czy zmian nowotworowych w organizmie schorzenie istnieje w wyobrażeniach i myślach człowieka dotkniętego kancerofobią i staje się dla niego rzeczywiste. Kancerofobię może wywoływać nie tylko strach o własne zdrowie, ale także o zdrowie i życie osób bliskich. W tym kontekście warto nadmienić, że coraz liczniejsze doniesienia medialne o gwałtownym wzroście liczby zachorowań na raka oparte na raporcie WHO [1], nazywa-

nie schorzeń nowotworowych „głównym zabójcą XXI wieku” przy równoczesnym pomijaniu najważniejszych czynników ryzyka – przyczyniają się do powstawania nadmiernych lęków przed zachorowaniem na raka o charakterze fobii. Ponadto stosunkowo niski poziom ugruntowanej wiedzy na temat czynników zwiększających ryzyko zachorowania na raka (takich jak częste kąpiele słoneczne, korzystanie z solariów [6], kąpiele słoneczne w okresie zażywania leków lub ziół wykazujących właściwości fotouczulające [7, 8], korzystanie podczas ekspozycji na promieniowanie UV z preparatów fotouczulających [9], długotrwałe stosowanie preparatów hormonalnych [10–12], palenie tytoniu [13–21], spożywanie w nadmiernych ilościach wysokoprocentowego alkoholu [13], niezbilansowana dieta, znaczna nadwaga oraz brak ruchu [22]) czy na temat postępów w wykrywalności schorzeń nowotworowych we wczesnych stadiach lub też pojawiające się informacje o nowych sposobach leczenia raka, które niejednokrotnie wypaczają sens istotnych odkryć naukowych z zakresu onkologii czy farmakologii, mogą w znaczącym stopniu przyczyniać się do powstawania kancerofobii.

W świetle powyżej przytoczonych faktów warto sprawdzić, czy przekonanie, że choroby nowotworowe stanowią najpoważniejsze zagrożenie dla zdrowia i życia mieszkańców krajów uprzemysłowionych, jest rzeczywiście uzasadnione i ma umocowanie w konkretnych, udokumentowanych faktach. Aby udzielić precyzyjnej odpowiedzi na to pytanie, należy przeprowadzić wnikliwą analizę dostępnych danych epidemiologicznych. Porównanie bazy danych z dwóch krajów – Austrii i USA, różniących się nie tylko liczbą mieszkańców, lecz także strukturą rasową i etniczną ludności – okazuje się bardzo przydatne dla przeprowadzenia takiego procesu poznawczego, i to z kilku przyczyn [23, 24, 25]. Austria, licząca w 2017 r. 8,77 mln mieszkańców rasy kaukaskiej, jest krajem monoetnicznym, natomiast 37-krotnie liczniejsza Stany Zjednoczone (stan ludności w 2017 r. – 325,89 mln) to kraj wieloetniczny i od pokoleń zróżnicowany pod względem rasowym. Wspomniane zróżnicowanie ludności umożliwia przeprowadzenie analizy porównawczej i uzyskanie wiedzy, czy istnieją różnice w częstości występowania schorzeń ser-

cowo-naczyniowych lub chorób nowotworowych pomiędzy obu krajami, poszczególnymi rasami lub grupami etnicznymi w wymiarze globalnym, względnie w różnych przedziałach wiekowych.

Jak pokazują przytoczone statystyki, wbrew powszechnemu przekonaniu nie choroby nowotworowe, lecz schorzenia układu krążenia stanowiły najczęstszą przyczynę zgonów w Austrii w latach 1980–2016 [25]. Dane epidemiologiczne pokazują również, że choroby sercowo-naczyniowe oraz nieszczęśliwe wypadki stanowią najczęstszą przyczynę zgonów w grupie wiekowej od roku do 59 lat w USA, a choroby nowotworowe w grupie pomiędzy 60. a 80. rokiem życia [23]. Jedynie wśród kobiet pomiędzy 40. i 59. rokiem życia choroby nowotworowe stanowią najczęstszą przyczynę zgonów. Przytoczone tu dane epidemiologiczne wskazują jednoznacznie, że ryzyko zachorowania na raka generalnie wzrasta wraz z wiekiem. Warto zwrócić uwagę, że trend dotyczący najczęstszych przyczyn zgonów jest prawie identyczny w obu omawianych krajach. Znamienna jest także daleko idąca zbieżność danych epidemiologicznych dla Austrii i USA mimo znacznej różnicy w liczebności porównywanych populacji (8,77 mln *vs* 325,89 mln).

Stany Zjednoczone to nie tylko rozległy kraj, obejmujący różne strefy klimatyczne i geograficzne, ale także kraj wieloetniczny, zamieszkały przez ludność zróżnicowaną etnicznie i rasowo. Te okoliczności umożliwiają przeprowadzenie analizy porównawczej danych epidemiologicznych w celu uzyskania informacji, czy występują różnice w częstości zachorowań na pewne typy raka (np. prostaty, jelita grubego lub piersi) pomiędzy poszczególnymi stanami, a także pomiędzy grupami etnicznymi i rasowymi. W wyniku takich analiz można pozyskać istotną wiedzę, czy różnice klimatyczne, geograficzne, względnie rasowe lub kulturowe mają jakkolwiek wpływ na częstość zachorowań na konkretne typy raka.

Analiza częstości zachorowań na raka piersi wśród amerykańskich kobiet wykazała zaskakująco duże różnice pomiędzy porównywanymi gru-

pami (tab. 1). Najniższy wskaźnik zachorowalności zarejestrowano u Indian i mieszkańców Alaski, a w następnej kolejności u ludności pochodzenia azjatyckiego. Natomiast wśród białych kobiet i kobiet pochodzenia afrykańskiego wskaźnik zachorowalności był prawie 2-krotnie wyższy. Wskaźnik zachorowalności dla kobiet pochodzenia latynoskiego (z krajów hiszpańskojęzycznych) mieścił się pomiędzy wartościami biegunowymi. Porównanie danych dotyczących śmiertelności wśród osób ze diagnozowaną chorobą nowotworową wykazało, że jest ona najniższa wśród ludności pochodzenia azjatyckiego (15%), natomiast najwyższa wśród kobiet pochodzenia afrykańskiego (29%). W tym kontekście rodzi się pytanie o przyczynę tak dużego zróżnicowania nie tylko zachorowalności, lecz także śmiertelności pomiędzy poszczególnymi porównywanymi grupami kobiet. Wnikliwa analiza wskazuje, że wspomniane różnice nie są spowodowane czynnikami geograficznymi lub ekonomicznymi (grupy Indian lub Latynosów o niskim wskaźniku zachorowalności nie należą do ekonomicznie najlepiej usytuowanych), lecz raczej mają związek z przynależnością etniczną, względnie rasową. Analizy globalnych wskaźników zachorowalności kobiet na raka piersi wykazały także znaczne różnice pomiędzy Zachodem i Wschodem. W krajach Dalekiego Wschodu (m.in. Chiny, Japonia, Korea, Indie) wskaźnik zachorowalności (i śmiertelności) na raka piersi jest zdecydowanie niższy [26]. Łączy się to ze specyficzną dietą praktykowaną w tych krajach. Z uwagi na nietolerancję laktozy u Azjatów kobiety od wczesnej młodości spożywają nasiona soi, a także przetwory sojowe (np. tofu) [27]. Soja i jej przetwory oprócz makro- i mikroelementów zawierają także polifenole, w tym fitoestrogeny [28, 29]. Najważniejsze związki hormonalne pochodzenia roślinnego to izoflawony, kumestany, lignany i stilbeny [29]. Daidzeina i genisteina występują w roślinach w postaci nieaktywnych glikozydów jako genistyna i daidzyna [29]. Po spożyciu glikozydy są hydrolizowane w przewodzie pokarmowym przez

Tabela 1. Analiza częstości zachorowań na raka piersi i raka prostaty w USA w różnych grupach etnicznych

Płeć	Organ		Biali	Ludność pochodzenia afrykańskiego	Ludność pochodzenia azjatyckiego	Indianie i mieszkańcy Alaski	Latynosi (z krajów hiszpańskojęzycznych)
kobiety	piers	wskaźnik zachorowań	123,5	113	81,6	67,2	90,2
		wskaźnik śmiertelności	23,9	33	12,5	17,6	15,5
mężczyźni	prostate	wskaźnik zachorowań	146	232	82,3	82,7	131,1
		wskaźnik śmiertelności	23,6	56,3	10,6	20	19,6

Porównano dane przedstawione w artykule Jemal A. i wsp. [24].

glukozydazy pochodzenia bakteryjnego i po usunięciu reszty cukrowej przekształcane w bioaktywne aglikony (genisteina i dadzeina). Z uwagi na strukturę przypominającą estradiol i znaczące powinowactwo do receptorów β -estrogenowych zarówno genisteina, jak i dadzeina mogą wpływać na ich aktywność [30, 31]. Wykazują one właściwości pobudzające (działanie agonistyczne), jak też hamujące system hormonalny (działanie antagonistyczne). W związku z opisanymi powyżej właściwościami biologicznymi izoflawony (genisteina i dadzeina) zalecane są głównie kobietom w okresie menopauzy w celu łagodzenia objawów niepożądanych i stymulacji hormonalnej [29, 31]. Liczne prace naukowe wykazały, że chociaż oba omawiane bioaktywne aglikony wykazują działanie agonistyczne na system hormonalny, to w badaniach przeprowadzonych *in vitro* oraz *in vivo* również hamują cykl komórkowy, proliferację oraz inwazję komórek raka piersi [32, 33]. Genisteina wykazuje działanie dwufazowe na komórki raka piersi, zależne od zastosowanej dawki [32]. W niższych stężeniach (do $C_E = 10 \mu M$) pobudza ona proliferację ER(+) MCF-7 komórek raka piersi, natomiast w wyższych stężeniach hamuje cykl komórkowy, mitozę oraz indukuje proces apoptozy [32]. Co ciekawe, genisteina stosowana przez dłuższy czas (48 godzin) wykazuje zbliżone działanie hamujące także na ER(-) komórki raka piersi. Genisteina jest też stosowana u chorych na nowotwory z nabytą opornością na leczenie klasycznymi cytostatykami [34]. W trakcie leczenia raka piersi u wielu pacjentów dochodzi do nadprodukcji białka określanego jako BCRP (*breast cancer resistance protein*) [34], które jest odpowiedzialne za powstanie oporności na rutynowe leki cytostatyczne, takie jak SN-38, topotekan czy mitoksantron [35, 36]. Warto wspomnieć, że podawanie izoflawonów, głównie genisteiny, pacjentom z nabytą opornością lekową przyczyniało się do znacznego obniżenia wysokiej ekspresji białka BCRP, przeciwdziałając oporności lekowej, oraz przywróciło wrażliwość komórek nowotworowych na stosowaną chemioterapię [37–39].

Powyżej omówione wyniki pokazują jednoznacznie, że różne czynniki związane ze stylem życia (np. odżywianie) mają istotny wpływ na

zdrowie. Niski wskaźnik zachorowalności (i śmiertelności) na raka piersi u Azjatów oraz Indian ma ścisły związek z ich stylem życia i prewencyjnym działaniem produktów z soi. Obecnie uważa się, że dieta wzbogacona w izoflawony stanowi istotny czynnik zapobiegawczy w odniesieniu do raka piersi [39].

Przytoczone powyżej wyniki badań i omówione argumenty wskazują jednoznacznie, że poprzez świadome kształtowanie własnego stylu życia można nie tylko zminimalizować ryzyko choroby nowotworowej i oddziaływać na własne zdrowie, lecz także decydująco wpłynąć na przebieg i rezultat leczenia.

Dane epidemiologiczne dowodzą, że ryzyko zachorowania na raka wzrasta wraz z wiekiem. W związku z tym pojawia się pytanie o aktualne kształtowanie się struktury wiekowej ludności w omawianych krajach. Porównanie wskaźników demograficznych dla Austrii, Polski oraz USA pokazuje, że w okresie ostatnich blisko 60 lat (1960–2018) nastąpiły znaczące zmiany w strukturze demograficznej ludności. Średnia wieku wzrosła we wszystkich trzech omawianych krajach, jednak największy wzrost – o ponad 12 lat – odnotowano w Polsce (tab. 2). Wydaje się, że te zmiany są wynikiem dramatycznego spadku wskaźnika dzietności w Polsce (o 56%). W tym okresie w Austrii i USA odnotowano łagodniejszy spadek liczby urodzeń (o 44% i 49%). W omawianych krajach znacznie wzrosła także prognozowana długość życia – największy wzrost (aż o 13,5 roku) odnotowano w Austrii, w Polsce i USA był on niższy o ok. 3 punkty procentowe (tab. 2).

Zestawienie danych dotyczących prognozowanej długości życia noworodków w Austrii od roku 1900 do roku 2016 pokazuje, że najbardziej radykalny (o ponad 20 lat) wzrost prognozowanej długości życia dla kobiet i mężczyzn nastąpił w latach 1900–1950 (ryc. 1). Zjawisko to koreluje z rosnącym spadkiem śmiertelności, szczególnie wśród niemowląt i kobiet po połogu, co można wytłumaczyć podwyższeniem standardów higieny, powszechną dostępnością opieki zdrowotnej, profilaktyką (obowiązkowe szczepienia dzieci i młodzieży) czy też odkryciem antybiotyków

Tabela 2. Porównanie wskaźników demograficznych dla Austrii, Polski oraz USA

Kraj	Liczba ludności w 2018 r.	Oczekiwana długość życia [lata]		Średnia wieku [lata]		Dzietność	
		1960 r.	2018 r.	1960 r.	2018 r.	1960 r.	2018 r.
Austria	8 806 855	68,6	82,1	36,4	43,1	2,69	1,51
Polska	37 858 000	67,7	78,2	29,1	41,6	2,98	1,30
USA	328 282 312	69,8	79,5	31,8	39,1	3,65	1,87

Dane uzyskano z tablic statystycznych urzędów statystycznych.

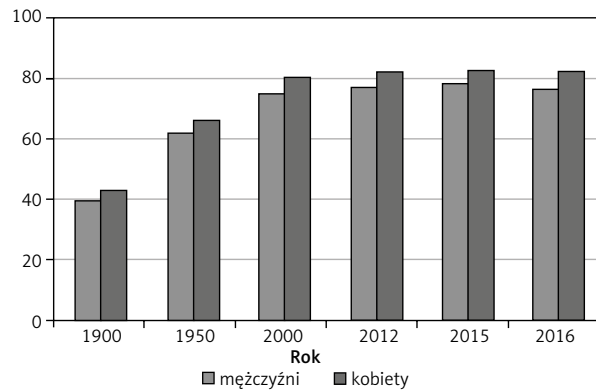
i ich szerokim stosowaniem w leczeniu. W ciągu ostatniego stulecia oczekiwana długość życia w Austrii wzrosła prawie dwukrotnie. Dane z kolejnych 16 lat (2000–2016) wskazują, że początkowy dynamiczny trend znacznie spowolnił i prognozowana długość życia w Austrii zwiększa się jedynie nieznacznie (ryc. 1).

Obserwowane zjawisko niskiej czy nawet bardzo niskiej płodności w nowoczesnych społeczeństwach to dość skomplikowany problem, wynikający ze złożonej interakcji pomiędzy zachowaniami reprodukcyjnymi i uwarunkowaniami ekonomicznymi, instytucjonalnymi oraz kulturowymi. Kwestia ta wymaga dalszych szczegółowych badań analizujących i wyjaśniających formowanie się związków partnerskich, ich stabilność, podejmowanie decyzji prokreacyjnych oraz ich realizację [40].

Proces starzenia się ludności i zmiany w strukturze demograficznej dotyczą przede wszystkim krajów gospodarczo zaawansowanych i są ściśle związane z wysoko rozwiniętą opieką zdrowotną i wynikającym z tego ograniczeniem śmiertelności, jak również ze znacznym spadkiem wskaźnika dzietności w ostatnich latach.

Przytoczone powyżej dane wskazujące jednoznacznie na występujący proces wydłużenia życia stanowią istotną informację o charakterze prognostycznym. Skoro ryzyko zachorowania na raka zwiększa się wraz z wiekiem biologicznym, to należy się liczyć z tym, że w starzejących się społeczeństwach będzie stale wzrastała liczba nowych zachorowań na raka. Warto się zatem zastanowić, czy można przyhamować trend dotyczący częstości zachorowań na raka lub wręcz go powstrzymać. Odpowiedź na to pytanie jest możliwa dopiero po zapoznaniu się ze zmianami, jakim podlegają zdrowe komórki ciała podczas procesu transformacji nowotworowej.

Prawidłowe ludzkie komórki somatyczne to komórki diploidalne, wyposażone w zestaw chromosomów pochodzących od matki i od ojca, posiadające ściśle regulowane i czasowo ograniczone możliwości podziałowe. Po ich wyczerpaniu i osiągnięciu tzw. granicy Hayflicka [41, 42] przechodzą one w fazę replikacyjnego starzenia (*replicative senescence*) [43] i tym samym tracą (w znacznym stopniu) zdolność do rozmnażania się. Uważa się, że proces starzenia się komórek jest związany ze stopniowym i systematycznym skróceniem telomerowych segmentów DNA podczas przebytych podziałów komórki oraz z nieodwracalnym uszkodzeniem DNA w obrębie telomerowych i/lub nietelomerowych sekwencji genomu. Uszkodzenia DNA mogą być spowodowane w dużej mierze



Rycina 1. Zestawienie oczekiwanej długości życia noworodków (w latach) w Austrii od roku 1900 do roku 2016

przez stres oksydacyjny wynikający z funkcjonalnego upośledzenia mitochondriów.

Choroby nowotworowe należą do tzw. chorób genetycznych [44, 45]. Oznacza to, że są spowodowane zmianami niektórych genów. W istocie, w początkowych stadiach transformacji nowotworowej dochodzi do zmutowania kilku kluczowych genów, które regulują i kontrolują najistotniejsze funkcje komórkowe, takie jak wzrost, podział, mechanizmy naprawy uszkodzeń DNA i metabolizm [46–48].

Zmiany genów (różnego typu mutacje) zaburzą prawidłową regulację i kontrolę kluczowych procesów. Komórki z nabytymi zmianami genetycznymi w tym zakresie dzielą się w sposób niekontrolowany, a wskutek zaburzeń czy wręcz niewydolności mechanizmów naprawczych powstają zwykle mutacje kolejnych genów. W wyniku akumulacji tych zmian komórki stają się nieśmiertelne (*immortalized cells*) i w odróżnieniu od normalnych, zdrowych komórek wymykają się fizjologicznie regulowanemu procesowi starzenia, dzielą się w sposób niekontrolowany i łatwo przekraczają wspomnianą wcześniej granicę Hayflicka [41]. W toku dalszych stopniowych przeobrażeń, głównie metabolicznych (m.in. radykalne zmiany katabolizmu glukozy) [48], nieśmiertelne komórki przeobrażają się w komórki nowotworowe [48]. Wspomniane zmiany genetyczne i funkcjonalne występują w większości wypadków w komórkach somatycznych i określane są jako tzw. mutacje nabyte [46, 47].

Zdarza się jednak, że takie groźne w konsekwencjach przeobrażenia genetyczne mogą wystąpić w komórkach rozrodczych (haploidalnych), które w odróżnieniu od komórek somatycznych są zdolne do wytwarzania całego nowego organizmu [44, 45, 49]. Z tego powodu mutacje powstałe w gametach, tzw. *germline mutations* (mutacje dziedziczne), są szczególnie niebezpieczne, gdyż występują we wszystkich komórkach organizmu potomnego [44, 45, 49].

Należy podkreślić, że dziedziczne formy raka (określane również jako „nowotwory występujące rodzinnie”) są stosunkowo rzadkie i stanowią jedynie niewielki odsetek (1–10%) wszystkich chorób nowotworowych [49]. Podawana dolna granica odsetka dziedzicznych chorób nowotworowych oscyluje pomiędzy 1% a 5% i prawdopodobnie jej wysokość zależy od istotnych parametrów badanej grupy (np. liczebność, rozkład wiekowy, stopień spokrewnienia osób objętych badaniem). Do chwili obecnej naukowcy zidentyfikowali i scharakteryzowali ok. 50 rodzinnych zespołów nowotworowych, w których stwierdzono zmiany w kluczowych genach supresorowych (np. *RB*, *TP53*, *BRCA1*, *BRCA2* lub *APC*) regulujących nie tylko cykl komórkowy i procesy naprawcze uszkodzonego DNA, lecz także integralność genomu i metabolizm. Są to schorzenia podwyższonego ryzyka, związane z predyspozycją do zachorowania na raka w ciągu całego życia. Należy podkreślić, że w omawianych rodzinnych zespołach nowotworowych odziedziczone mutacje występują tylko w jednej kopii konkretnego genu supresorowego, natomiast jego druga kopia jest nieuszkodzona i całkowicie funkcjonalna. Zgodnie z hipotezą „dwóch uderzeń” dotyczącą genów supresorowych, określanych również jako „geny samowystarczalne” (*haplosufficient*), zaproponowaną na podstawie badań siatkówczaka płodowego (*retinoblastoma*) w 1971 r. przez Alfreda G. Knudsona [44, 45], uszkodzenie czy mutacja jednej kopii genu supresorowego nie ma wpływu na jego funkcjonowanie. Dopiero uszkodzenie drugiej kopii tego genu powoduje zablokowanie jego funkcji [44, 45]. Oznacza to, że w przypadku postaci wrodzonej siatkówczaka pierwszą mutację dziecko dziedziczy od jednego z rodziców, natomiast do mutacji drugiej kopii dochodzi w okresie dzieciństwa lub dojrzewania [44]. W sporadycznych, niedziedzicznych przypadkach siatkówczaka do inaktywacji genu *RB* dochodzi w dzieciństwie albo później, jednak dopiero mutacja obu kopii genu powoduje jego uszkodzenie i przyczynia się do transformacji nowotworowej.

Do dziedzicznych chorób nowotworowych należą m.in.: rak piersi (*BRCA1*, *BRCA2*) i jajnika (*BRCA1*), siatkówczak płodowy (*retinoblastoma*) (*RB*) [44, 45], mięsak kościotwórczy (*osteosarcoma*) (*RB*), rodzinna polipowatość gruczołakowata jelita grubego i rak jelita grubego (*APC*) oraz zespół Li-Fraumeni (*TP53*) [49, 50].

Powyżej przytoczone informacje jednoznacznie pokazują, że tylko niewielki odsetek ludności (maksymalnie 10%) jest genetycznie obciążony i wykazuje podwyższone ryzyko zachorowania na chorobę nowotworową. Należy jednak zdecydowanie

podkreślić, że podwyższone ryzyko zachorowania występujące w rodzinnych zespołach nowotworowych wcale nie oznacza, że każda osoba z odziedziczonym genem supresorowym o ograniczonej funkcjonalności (jedną zmutowaną jego kopią) zachoruje na raka.

Oznacza to, że zarówno osoby z rodzinną predyspozycją do zachorowania na raka, jak i nieobciążona wrodzonym defektem genetycznym przytłaczająca większość ludności mogą poprzez świadome planowanie i kształtowanie własnego stylu życia znacznie zredukować lub wręcz zminimalizować ryzyko zachorowania na raka. Kluczem do tego jest profilaktyka pierwotna, czyli świadoma i radykalna, „już i teraz” zmiana sposobu życia, podjęta, zanim pojawią się jakiegokolwiek symptomy choroby.

Niesłuchanie istotne znaczenie profilaktyki pierwotnej w walce z chorobami nowotworowymi rozpoznano już przed wielu laty. Ważne zalecenia dotyczące promowania zdrowego trybu życia i eliminowania głównych czynników wywołujących nowotwory zawiera Europejski kodeks walki z rakiem sformułowany w 1987 r. z inicjatywy głów państw i rządów krajów członkowskich Unii Europejskiej [51]. Już przed ponad 20 laty rozpoznano i ustalono, że indywidualna ekspozycja na główne czynniki, które wspomagają proces nowotworzenia, jest zależna od nas samych. Najważniejsze czynniki zagrożenia nowotworowego to: palenie tytoniu, nadmierne spożywanie alkoholu, nadwaga, nadmierna i niekontrolowana ekspozycja na promieniowanie UV (słońce, solaria), długotrwałe przyjmowanie leków zawierających hormony, chroniczny stres, czynniki infekcyjne (m.in. bakteria *Helicobacter pylori* [52], wirusy – HBV, HPV16 i HPV18) [51], niezdrowa (niezbilansowana) dieta prowadząca do otyłości oraz chroniczny brak ruchu.

Rola profilaktyki pierwotnej w zapobieganiu nowotworom jest bardzo istotna. Rozwój choroby nowotworowej jest wysoce skomplikowanym i wieloetapowym procesem rozpoczynającym się od inicjacji, przebiegającym poprzez promocję aż do progresji i rozwoju nowotworu. Jak już wspomniano, różne czynniki mogą zainicjować tę pierwszą reakcję w procesie nowotworzenia. Aby jednak zainicjowane komórki mogły przejść dalsze etapy transformacji nowotworowej, muszą zostać spełnione pewne warunki. Poprzez stosowanie odpowiedniej diety (głównie bezcukrowej, niskokalorycznej, bogatej w przeciwutleniacze i witaminy) i aktywność fizyczną można znacznie zredukować niebezpieczeństwo progresji procesu transformacji nowotworowej. Co więcej, specjalną dietą wzbogaconą w przeciwutleniacze można w naturalny sposób wspomagać fizjologiczne pro-

cesy naprawcze mające na celu rozpoznanie zainicjowanej komórki i jej szybką eliminację w drodze naturalnego procesu apoptozy.

Warto także nadmienić, że czynniki ryzyka rozwoju nowotworów związane ze stylem życia odgrywają istotną rolę nie tylko w profilaktyce pierwotnej, lecz także w rokowaniu pacjentów z rozpoznaną chorobą nowotworową.

Kancerogeny oraz czynniki wspomagające proces nowotworzenia

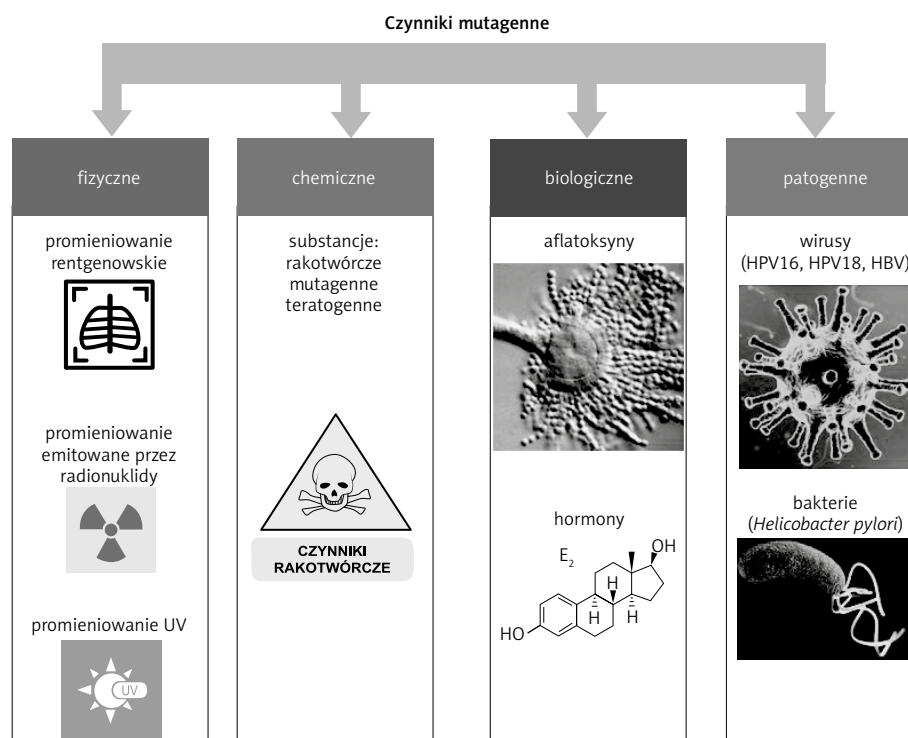
Według opinii niektórych naukowców „kancerogeny czają się wszędzie”. Czyżby istotnie tak było? Taka opinia jest zapewne przerysowana, niemniej w otaczającym nas środowisku jest wiele elementów, które możemy bez wahania zakwalifikować do grupy czynników o właściwościach niekorzystnych dla naszego zdrowia. Ponadto wielokrotnie jesteśmy konfrontowani z sytuacją, w której dobrze nam znany i wypróbowany produkt – czy to spożywczy, czy kosmetyczny – nagle wskutek nieoczekiwanych zmian (np. w wyniku procesów degradacyjnych lub kontaminacji toksycznymi lub mutagennymi domieszkami) może stać się szkodliwy (np. spleśniałe orzeszki lub mąka) [53]. Właściwa ocena potencjalnych zagrożeń w nawykach żywieniowych i w stylu życia jest możliwa dopiero po gruntownym zapoznaniu się z czynnikami ryzyka rozwoju nowotworów.

Czynniki kancerogenne można generalnie podzielić na trzy główne grupy: czynniki chemiczne, fizyczne oraz biologiczne. Ich jasne zdefiniowanie i sklasyfikowanie pozwala na zapoznanie się z ich właściwościami, co jest bardzo istotne dla świadomego planowania i kształtowania własnego stylu życia w dążeniu do unikania czynników o charakterze kancerogennym i tym samym zminimalizowania ryzyka zachorowania na chorobę nowotworową (ryc. 2).

Czynniki biologiczne

W dążeniu do wypracowania własnej recepty na styl życia sprzyjający zdrowiu bardzo często zapomina się, że poważne zagrożenie dla zdrowia mogą stanowić nie tylko czynniki chemiczne i fizyczne, lecz także różne czynniki biologiczne. W ogólnie dostępnych mediach, jak również dzięki kampaniom zdrowotnym można łatwo uzyskać informacje dotyczące patogenów wirusowych przyczyniających się do transformacji nowotworowej (np. wirus zapalenia wątroby (HBV) lub wysokoonkogenne wirusy brodawczaka ludzkiego (szczególnie niebezpieczne HPV16 i HPV18)), natomiast znacznie mniej jest materiałów o toksycznym, mutagennym, teratogenym czy kancerogennym działaniu pewnych bakterii lub pleśni [52, 53].

Gram-ujemna spiralna bakteria *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), zdolna do przetrwania w kwaśnym



Rycina 2. Czynniki mutagenne

środkowisku żołądka dzięki wytwarzaniu enzymu katalizującego rozkład mocznika (ureazy), nie tylko wywołuje chroniczne stany zapalne przewodu pokarmowego, ale także indukuje powstawanie nowotworów w miejscu zasiedlenia (głównie żołądka, ale również wątrobie) oraz chłoniaków typu MALT. Szacuje się, że ok. 50% przypadków raka żołądka spowodowanych jest długotrwałą infekcją *H. pylori*. W literaturze fachowej podaje się, że ok. 50% ludności świata jest zainfekowane tą patogenną bakterią, głównie z powodu niskich standardów higienicznych. Szczególnie wysoki wskaźnik zakażenia *H. pylori* odnotowano w krajach słabo rozwiniętych gospodarczo [52].

Kolejnym biologicznym czynnikiem rakotwórczym są pleśnie, które wytwarzają niezwykle toksyczne substancje określane jako mykotoksyny. Mykotoksyny (m.in. aflatoksyny, fumonisyny, ochratoksyny i trichotecyny) wykazują w organizmie człowieka nie tylko działanie mutagenne, kancerogenne i teratogenne, lecz są także silnie alergenowe [53] i mogą nawet wywołać choroby autoimmunologiczne (np. chorobę Hashimoto) [54]. Jednymi z najsilniejszych i najniebezpieczniejszych dla człowieka mykotoksyn są aflatoksyny wytwarzane przez kropidlaka żółtego (*Aspergillus flavus*) i fumonisyny wytwarzane przez *Fusarium verticillioides*.

Aflatoksyny (B1, B2, G1 i G2) wytwarzane przez *Aspergillus flavus* to jedne z najsilniejszych trucizn. Najbardziej rozpowszechniona w płodach rolnych aflatoksyna B1 odznacza się najwyższą toksycznością. Jest ona aktywowana w komórkach ludzkich przez enzymy z rodziny cytochromów P450 do wysoce reaktywnego epoksydu, który z kolei poprzez wiązanie się z guaniną w łańcuchu DNA powoduje transwersję GC i w konsekwencji mutację.

Występowanie kancerogennych związków w żywności uzależnione jest od wielu czynników. Kontaminacja żywności związkami kancerogennymi może nastąpić prawie w każdej fazie wytwarzania produktów żywnościowych – od etapu uprawy i pozyskiwania plonów, poprzez ich przechowywanie i transport (kontaminacja pleśnią), na sposobie przyrządzenia potraw kończąc (powstawanie mutagennych nitrozoamin wskutek długotrwałego grillowania lub smażenia peklowanego mięsa w wysokiej temperaturze, powstawanie akrylamidu podczas przyrządzania frytek).

Czynniki chemiczne

Jednym z najpoważniejszych, a zarazem najtrudniejszych wyzwań w zakresie profilaktyki i zwalczania chorób nowotworowych jest szeroko rozpowszechnione palenie papierosów [13, 14].

Dym tytoniowy zawiera kilka tysięcy różnych składników. Spośród tych substancji ponad 250 jest bardzo szkodliwych lub wręcz trujących (np. arsen), a ok. 90 to silne kancerogeny lub czynniki kokancerogenne, wykazujące silne działanie mutagenne i tym samym rakotwórcze. Palacze wdychają nie tylko tlenek węgla oraz nikotynę należącą do alkaloidów pirydynowych, która silnie pobudza układ nerwowy, ale także substancje smoliste, radioaktywny polon, metale ciężkie (kadm, nikiel), cyjanowodór, formaldehyd oraz amoniak. Wdychany tlenek węgla tworzy z hemoglobina kompleks zwany karboksyhemoglobina, wskutek czego dochodzi lokalnie do niedotlenienia tkanek. Ponadto tlenek węgla stabilizuje połączenia hemoglobiny z tlenem i tym samym utrudnia uwalnianie tlenu w tkankach, co dodatkowo pogłębia stan niedotlenienia.

Substancje smoliste, czyli składniki fazy cząsteczkowej, zawierają węglowodory aromatyczne (m.in. benzo(a)piren, dwubenzo(a,h)antracen), węglowodory alifatyczne oraz nitrozoaminy (m.in. N-nitrozonornikotynę, nitrozopiperidynę, nitrozopirrolidynę). Wszystkie te związki są toksyczne, wiele z nich ma działanie mutagenne. Benzo(a)piren, zaliczany do wielopierścieniowych węglodorów aromatycznych, jest aktywowany w komórkach przez enzymy wykazujące aktywność monoooksygenaz (CYP1A1 i CYP1B1) oraz przez hydroksylazy. Jako końcowy produkt kolejnych reakcji powstaje (+)benzo(a)piren-7,8-dihydrodiol-9,10-epoksyd, który jest silnym związkiem rakotwórczym. Związek ten interkaluje do guaniny w łańcuchu DNA i powoduje poważne uszkodzenia DNA oraz mutacje. Bardzo niebezpieczne działanie benzo(a)pirenu polega na tym, że indukuje on mutacje (transwersje G → T w kodonach 157, 248 i 249), przede wszystkim w *TP53*, kluczowym, wielofunkcyjnym genie supresorowym [55], którego nadrzędną rolę jest ochrona przed wszelkiego rodzaju uszkodzeniami genomu i komórki oraz stresem metabolicznym. Inaktywacja *TP53* spowodowana mutacją stanowi bardzo poważne zagrożenie dla zdrowych komórek i dramatycznie zwiększa ryzyko transformacji nowotworowej.

Również inne substancje mutagenne i rakotwórcze z grupy węglodorów aromatycznych i alifatycznych występujące w dymie papierosowym mogą spowodować proces nowotworowy. W efekcie indukowanych przez nie uszkodzeń DNA dotknięte tym komórki mogą rosnąć i dzielić się bez ograniczeń, gdyż ważne mechanizmy kontrolne, takie jak inicjacja zahamowania cyklu komórkowego lub indukcja apoptozy, nie funkcjonują. Mutagenne i toksyczne związki chemiczne są przez lata akumulowane w tkankach palacza

i wskutek różnych interakcji zwykle potęgują swoje działanie – wówczas stają się jeszcze bardziej szkodliwe i zwiększają ryzyko zachorowania na nowotwór.

Przez długi czas panowało przekonanie, że nałogowe palenie tytoniu powoduje głównie raka płuc i krtani [56]. Najnowsze badania jednoznacznie pokazują, że palenie tytoniu wywołuje nowotwory łącznie w 14 różnych organach (m.in. w nerkach, trzustce) [57]. Omawiając problematykę zagrożeń spowodowanych nałogiem tytoniowym, nie sposób pominąć istotnego problemu osób (w tym dzieci i młodzieży) narażonych na chroniczną ekspozycję na toksyczne i mutagenne działanie dymu papierosowego, tzw. biernych palaczy. Lekarze, naukowcy i różne organizacje biją na alarm i próbują uświadomić palaczom, jak poważne zagrożenie dla zdrowia stanowi ekspozycja na dym tytoniowy [58]. Najbardziej szokujący jest fakt, że ofiarami tego nałogu są przeważnie bierni „konsumenci” dymu tytoniowego, w tym dzieci.

Kolejnym czynnikiem ryzyka jest regularne i nadmierne spożywanie napojów alkoholowych, szczególnie wysokoprocentowych [59]. Akumulacja toksycznych metabolitów etanolu w organizmie, występująca szczególnie w przypadkach niedoboru lub obniżonej aktywności enzymów rozkładających etanol (dehydrogenazy alkoholowej (ADH) czy dehydrogenazy aldehydowej (ALDH)), prowadzi do akumulacji silnie toksycznego i zarazem mutagennego aldehydu octowego powstającego podczas neutralizacji etanolu, co w konsekwencji może indukować poważne uszkodzenia DNA, a następnie mutacje [60]. Według najnowszego raportu WHO z lutego 2018 r. ponad 3,3 mln odnotowanych zgonów spowodowanych jest spożywaniem alkoholu, co stanowi 5,9% wszystkich zarejestrowanych zgonów [61]. Polimorfizm w genie kodującym ALDH (ALDH2) występujący generalnie w krajach azjatyckich (szczególnie często we wschodnich regionach Chin) związany jest z niską tolerancją alkoholu i koreluje z podwyższonym wskaźnikiem nowotworów w tym regionie [60].

Czynniki fizyczne

Fizyczne czynniki kancerogenne obejmują przede wszystkim radionuklidy, promieniowanie jonizujące oraz promieniowanie ultrafioletowe (ryc. 2). Promieniowanie jonizujące oraz pierwiastki radioaktywne są bardzo szkodliwe, gdyż powodują nawet w stosunkowo niewielkich dawkach nie tylko poważne uszkodzenia DNA (mutacje), ale także jonizację struktur komórkowych, zmiany przepuszczalności błon komórkowych i powstanie wolnych rodników.

Również promieniowanie ultrafioletowe (UV) ma istotny wpływ na zdrowie, którego charakter (korzystny *vs* szkodliwy) zależy od dawki napromieniowania. Nieznaczna ekspozycja na działanie promieni UV jest korzystna dla zdrowia, gdyż wspomaga wytwarzanie witaminy D, natomiast nadmierna ekspozycja (ekspozycja na słońce w godzinach południowych lub na działanie UV w solarium), szczególnie dzieci i młodzieży, stanowi poważne zagrożenie zdrowotne.

Kancerogenne działanie promieniowania ultrafioletowego wiąże się przede wszystkim z pasmem UVB, które indukuje powstawanie dimerów pirymidynowych w DNA, co prowadzi do generowania mutacji.

W tym miejscu warto nadmienić, że krótkotrwała (30 sekund) ekspozycja zdrowych komórek ludzkich (fibroblastów) na działanie promieni UV o średniej energii powoduje natychmiastową aktywację białka supresorowego p53, określanego jako „żandarm genomu”, którego główną funkcją jest zapobieganie powstawaniu mutacji i uszkodzeń genomu [nieopublikowane wyniki badań własnych]. Opisana powyżej reakcja zdrowych komórek na działanie promieni UV wskazuje jednoznacznie, że nawet krótkotrwałe działanie promieni UV wywołuje stres komórkowy i aktywuje mechanizmy kontrolne, takie jak indukcja jądrowego białka supresorowego p53 pełniącego funkcję czułego detektora stresu komórkowego i uszkodzeń DNA.

Podsumowanie

Każdy człowiek jest w mniejszym lub większym stopniu narażony na ryzyko zachorowania na chorobę nowotworową. Celem niniejszej pracy było pokazanie, że poprzez świadome podejmowanie działań zmierzających do kształtowania indywidualnych nawyków i stylu życia promujących zdrowie możemy radykalnie zminimalizować zagrożenie chorobą nowotworową. Najbardziej przekonującym argumentem potwierdzającym słuszność takiej taktyki jest fakt, że nawet osoby z rodzinną predyspozycją do zachorowania na raka stosujące się do zasad profilaktyki pierwotnej mogą tej choroby uniknąć [62, 63].

Piśmiennictwo

1. Stewart BW, Wild CP (red.). World cancer report 2014. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2014.
2. Robb K, Stubbings S, Ramirez A i wsp. Public awareness of cancer in Britain: a population-based survey of adults. Br J Cancer 2009; 101 Suppl. 2: S18-S23.
3. Vrinten C, McGregor LM, Heinrich M i wsp. What do people fear about cancer? A systematic review and meta-synthesis of cancer fears in the general population. Psychooncology 2017; 26: 1070-1079.

4. Schönberger A. Why we fear the wrong things? *Psychiatr Danub* 2018; 30: 491-495.
5. Hamilton JB, Worthy VC, Moore AD i wsp. Messages of hope: helping family members to overcome fears and fatalistic attitudes toward cancer. *J Cancer Educ* 2017; 32: 190-197.
6. El Ghissassi F, Baan R, Straif K i wsp. A review of human carcinogens – part D: radiation. *Lancet Oncol* 2009; 10: 751-752.
7. Stein KR, Schinfelds NS. Drug-induced photoallergic and phototoxic reactions. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6: 431-443.
8. Kim WB, Shelley AJ, Novice K i wsp. Drug-induced phototoxicity: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79: 1069-1075.
9. <https://www.domzdrowia.pl/artykul/reakcje-fotouczulajace-957.html>
10. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP i wsp. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 1931-1943.
11. Hashim D, Sartori S, La Vecchia C. Hormone factors play a favorable role in female head and neck cancer risk. *Cancer Med* 2017; 6: 1998-2007.
12. McCarthy CE, Field JK, Marcus MW. Age at menopause and hormone replacement therapy as risk factors for head and neck and oesophageal cancer. *Oncol Rep* 2017; 38: 1915-1922.
13. Secretan B, Straif K, Baan R i wsp. A review of human carcinogens – part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1033-1034.
14. Denissenko MF, Pao A, Tang M, Pfeifer GP. Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in p53. *Science* 1996; 274: 430-432.
15. International Agency for Research on Cancer. Tobacco Smoking. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans Vol. 38. IARC, Lyon 1986; 37-375.
16. Hecht SS, Hoffmann D. Tobacco-specific nitrosamines, an important group of carcinogens in tobacco and tobacco smoke. *Carcinogenesis* 1988; 9: 875-884.
17. Hecht S. S. Biochemistry, biology, and carcinogenicity of tobacco-specific N-nitrosamines. *Chem. Res. Toxicol.* 1998; 11: 559-603.
18. Tobacco smoke and involuntary smoking. 2004. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 83: 1-1438.
19. Hecht SS. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 733-744.
20. Szyfter K, Napierala M, Florek E i wsp. Molecular and health effects in the upper respiratory tract associated with tobacco smoking other than cigarettes. *Int J Cancer* 2018. doi: 10.1002/ijc.31846.
21. Baan R, Grosse Y, Straif K i wsp. A review of human carcinogens – part F: chemical agents and related occupations. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1143-1144.
22. Murphy N, Jenab M, Gunter MJ. Adiposity and gastrointestinal cancers: epidemiology, mechanisms and future directions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 659-670.
23. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7-30.
24. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300.
25. Statistik Austria. https://www.statistik.at/web_de/statistiken/index.html
26. <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>.
27. Alford SC. Lactose intolerance in Asians. *Nature* 1969; 221: 562-563.
28. Rizzo G, Luciana Baroni L. Soy, soy foods and their role in vegetarian diets. *Nutrients* 2018; 10: 1-51.
29. Setchel KD. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implication for human health of soy isoflavones. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (6 Suppl): 1333S-1346S.
30. Farmakalidis E, Hathcock JN, Murphy PA. Oestrogenic potency of genistin and daidzin in mice. *Food Chem Toxicol* 1985; 23: 741-745.
31. Wesińska-Gadek J, Maurer M, Komina O. Interference with estrogen receptor- α with dietary components: impact on the balance between cell proliferation and cell death. In: Natural compounds as inducers of cell death. Vol. I. Diederich M, Noworyta K (eds.). Springer, Dordrecht 2012; 431-446.
32. Wang C, Kurzer MS. Phytoestrogen concentration determines effects on DNA synthesis in human breast cancer cells. *Nutr Cancer* 1997; 28: 236-247.
33. Zava DT, Duwe G. Estrogenic and antiproliferative properties of genistein and other flavonoids in human breast cancer cells in vitro. *Nutr Cancer* 1997; 27: 31-40.
34. Doyle LA, Yang W, Abruzzo LV i wsp. A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:15665-15670.
35. Cooray HC, Janvilisri T, van Veen HW i wsp. Interaction of the breast cancer resistance protein with plant polyphenols. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 317: 269-275.
36. Rigalli JP, Scholz PN, Tocchetti GN, Ruiz ML, Weiss J. The phytoestrogens daidzein and equol inhibit the drug transporter BCRP/ABCG2 in breast cancer cells: potential chemosensitizing effect. *Eur J Nutr* 2017. doi: 10.1007/s00394-017-1578-1579.
37. Sugimoto Y, Tsukahara S, Imai Y i wsp. Reversal of breast cancer resistance protein-mediated drug resistance by estrogen antagonists and agonists. *Mol Cancer Ther* 2003; 2: 105-112.
38. Imai Y, Tsukahara S, Asada S, Sugimoto Y. Phytoestrogens/flavonoids reverse breast cancer resistance protein/ABCG2-mediated multidrug resistance. *Cancer Res* 2004; 64: 4346-4352.
39. Qadir MI, Cheema BN. Phytoestrogens and related food components in the prevention of cancer. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2017; 27: 99-112.
40. Duszczyk M, Fihel A, Kiełkowska M i wsp. Analiza kontekstualna i przyczynowa zmian rodziny i diety. *MIG/Ageing* 2014; 2: 1-68.
41. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1961; 25: 585-621.
42. Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1965; 37: 614-636.
43. Linskens MH, Harley CB, West MD i wsp. Replicative senescence and cell death. *Science* 1995; 267: 17.
44. Knudson AG Jr. Genetics of human cancer. *Genetics* 1975; 79 Suppl: 305-316.
45. Weinberg RA. The retinoblastoma gene and gene product. *Cancer Surv* 1992; 12: 43-57.
46. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
47. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674.
48. DeBerardinis RJ, Lum JJ, Hatzivassiliou G, Thompson CB. The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. *Cell Metab* 2008; 7: 11-20.
49. Li FP, Fraumeni JF, Jr. Rhabdomyosarcoma in children: epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome. *J Natl Cancer Inst* 1969; 43: 1365-1373.
50. Birch JM. The Li-Fraumeni cancer family syndrome. *J Pathol* 1990; 161: 1-2.
51. https://cancer-code-europe.iarc.fr/images/doc/ecac_pl.pdf
52. Polk DB, Peek RM Jr. *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. *Nat Cancer Rev* 2010; 10: 403-414.
53. Kew MC. Aflatoxins as a cause of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Liver Dis* 2013; 22: 305-310.

-
54. Astl J, Šterzl I. Activation of *Helicobacter pylori* causes either autoimmune thyroid diseases or carcinogenesis in the digestive tract. *Physiol Res* 2015; 64 Suppl 2: S291-S301.
 55. Kucab JE, Phillips DH, Arlt VM. Linking environmental carcinogen exposure to *TP53* mutations in human tumours using the human *TP53* knock-in (Hupki) mouse model. *FEBS J* 2010; 277: 2567-2583.
 56. Jayant K, Balakrishnan V, Sanghvi LD, Jussawalla DJ. Quantification of the role of smoking and chewing tobacco in oral, pharyngeal, and oesophageal cancers. *Br J Cancer* 1977; 35: 232-235.
 57. Jacob L, Freyn M, Kalder M i wsp. Impact of tobacco smoking on the risk of developing 25 different cancers in the UK: a retrospective study of 422,010 patients followed for up to 30 years. *Oncotarget* 2018; 9: 17420-17429.
 58. Avino P, Scungio M, Stabile L i wsp. Second-hand aerosol from tobacco and electronic cigarettes: Evaluation of the smoker emission rates and doses and lung cancer risk of passive smokers and vapers. *Sci Total Environ* 2018; 642: 137-147.
 59. Druesne-Pecollo N, Tehard B, Mallet Y i wsp. Alcohol and genetic polymorphisms: effect on risk of alcohol-related cancer. *Lancet Oncol* 2009; 10: 173-180.
 60. Brooks PJ, Zakhari S. Acetaldehyde and the genome: beyond nuclear DNA adducts and carcinogenesis. *Environ Mol Mutagen* 2014; 55: 77-91.
 61. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>
 62. Grill S, Yahiaoui-Doktor M, Dukatz R i wsp. Smoking and physical inactivity increase cancer prevalence in BRCA-1 and BRCA-2 mutation carriers: results from a retrospective observational analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 296: 1135-1144.
 63. Lammert J, Grill S, Kiechle M. Modifiable lifestyle factors: opportunities for (hereditary) breast cancer prevention – a narrative review. *Breast Care (Basel)* 2018; 13: 109-114.