

MINERALIZACJA GUZÓW NOWOTWOROWYCH PŁUC

Mineralization of lung cancer tumors

Maciej PAWLIKOWSKI

*Akademia Górniczo-Hutnicza, Wydział Geologii, Geofizyki i Ochrony Środowiska,
Katedra Mineralogii, Petrografii i Geochemii,
al. Mickiewicza 30, 30-059 Kraków
e-mail:mpawlik@uci.agh.edu.pl*

Abstract: Investigation was devoted determination if cancer tissues of lungs are mineralized or not. Moreover author like find answer for question: if the mineralization of tissue may lead to formation of cancer tumors or cancer tissues producers of substances necessary for lung mineralization? Maybe both phenomenon are possible?

Investigation were performed using classic mineralogical methods on thin sections of cancer tissues done with the use of microtom. Obtained results confirmed the presence of trace mineralization of cancer tissues. It is represented by two types i.e. secret and visible mineralization. Both type are probably factors creating deformations of DNA leading to formation of cancer. This hypothesis have to be confirmed by experimental investigation

Key words: lung tumors, tissue mineralization

Słowa kluczowe: nowotwory płuc, mineralizacja tkanek

Nowotwory płuc

W onkologii znanych jest wiele różnych odmian nowotworów płuc (Miśkowiak 1996, Watabe 2003). Ich skróconą klasyfikację podano poniżej

Klasyfikacja (skrócona) histologiczna WHO guzów płuca (wg. Woźniak 1999)

1. Nowotwory nabłonkowe
 - 1.1. Łagodne
 - 1.1.1. Brodawczaki
 - 1.1.2. Gruczolaki
 - 1.2. Zmiany przedinwazyjne
 - 1.2.1. Dysplazja płaskonabłonkowa/rak przedinwazyjny
 - 1.2.2. Rozrost gruczolakowy atypowy
 - 1.2.3. Idiopatyczny rozrost rozlany komórek

neuroendokrynych płuca

1.3. Złośliwe

1.3.1. Rak płaskonabłonkowy

1.3.2. Rak drobnokomórkowy

1.3.2.1. Rak

drobnokomórkowy mieszany

1.3.3. Gruczolakorak

1.3.3.1. Zrazikowy

1.3.3.2. Brodawkowy

1.3.3.3. Oskrzelikowi-pęcherzykowy

1.3.3.4. Gruczolakorak lity z obecnością śluzu

1.3.3.5. Gruczolakorak z podtypami mieszanymi

1.3.3.6. Odmiany

1.3.3.6.1. Dobrze zróżnicowany gruczolakorak płodowy

1.3.3.6.2. Gruczolakorak śluzotwórczy

1.3.3.6.3. Gruczolakorak torbielowaty śluzotwórczy

Gruczolakorak sygnetowatokomórkowy

1.3.3.6.5. Gruczolakorak jasnokomórkowy

1.3.4. Rak wielokomórkowy

1.3.4.1. Rak wielokomórkowy neuroendokryny

1.3.4.2. Rak bazaloidalny

1.3.4.3. Rak przypominający lymphoepithelioma

1.3.4.4. Rak jasnokomórkowy

1.3.4.5. Rak wielkokomórkowy rhabdoidny

1.3.5. Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy

1.3.6. Raki pleomorficzne, z utkaniem mięsaku lub mięsaku

1.3.6.1. Raki z komórkami wrzecionowatymi lub olbrzymimi

1.3.6.2. Mięsakorak

1.3.6.3. Blastomat płucny

1.3.7. Rakowiak

1.3.7.1. Typowy

1.3.7.2. Atypowy

1.3.8. Raki typu śliniankowego

1.3.8.1. Rak śluzowonaskórkowy

1.3.8.2. Rak gruczolakowotorbielowaty

1.3.8.3. Inne

1.3.9. Raki niesklasyfikowane

2. Pierwotne nowotwory tkanek miękkich

3. Nowotwory międzybłonna

4. Różne

5. Choroby limfoproliferacyjne

6. Przerzuty

7. Nowotwory niesklasyfikowane

8. Zmiany nowotworopodobne

Podział raków płuca wg klasyfikacji TNM. (wg. Pawlicki 1995)

Guz pierwotny			
Tx	rak utajony		
T0	brak guza pierwotnego		
Tis	carcinoma in situ		
T1	guz o średnicy do 3 cm, otoczony przez płuco lub		
T2	guz o średnicy >3 cm, naciekanie opłucnej trzewnej, niedodma lub stan zapalny		
T3	naciekanie ściany klatki piersiowej, przepony, opłucnej śródpiersiowej lub osierdzia oraz oskrzela głównego bliżej niż 2 cm od rozwidlenia tchawicy, ale bez		
T4	naciekanie śródpiersia, serca, wielkich naczyń, tchawicy, ostrogi tchawicy, przełyku lub kręgosłupa, wysięk nowotworowy w jamie opłucnej		
Przerzuty węzłowe			
N0	nie stwierdza się przerzutów do węzłów		
N1	przerzuty w węzłach przyoskrzelowych lub wnękowych po stronie chorej		
N2	przerzuty do węzłów śródpiersiowych po stronie chorej i do węzłów pod ostrogą tchawicy		
N3	przerzuty do węzłów wnęki lub śródpiersia po stronie przeciwnej, przerzuty do węzłów nadobojczykowych		
Przerzuty odległe			
M0	nie stwierdza się przerzutów odległych		
M1	stwierdza się przerzuty odległe		
Rak utajony			
	Tx	N0	M0
Stonień 0	Tis	carcinoma in situ	
Stonień I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stonień II	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Stonień IIIA	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1-3	N2	M0
Stonień IIIB	każde T	N3	M0
	T4	każde N	M0
Stonień IV	każde T	każde N	M1

Ze względu na ograniczoną dostępność do materiału badawczego W pracy przedstawiono wyniki badań jedynie dwóch rodzajów tkanek nowotworowych : raka płaskonabłonkowego i gruczolakoraka.

Raki płaskonabłonkowe (carcinoma planoepitheliale) są charakterystyczne dla palaczy i stanowią 40 - 50% wszystkich

nowotworów oskrzeli. Wykazują cechy różnicowania płaskonabłonkowego, to znaczy obecność rogowacenia lub/i mostków międzykomórkowych. Lokalizują się przeważnie w dużych oskrzelach, skąd następuje stosunkowo powolny rozrost miejscowy w otoczenie, niezależny jednak zupełnie od istniejących barier anatomicznych. W każdym przypadku tkanka nowotworowa wybrzusza się guzowato do światła oskrzela, dając dość charakterystyczny obraz w bronchoskopii.

Wśród podtypów raka płaskonabłonkowego wyróżnia się odmiany: brodawkowatą, drobnokomórkową, jasnokomórkową oraz bazaloidalną. Niektórzy wyodrębniają również raka płaskonabłonkowego pleomorficznego, wrzecionowato komórkowego i brodawkowatego.

W przypadkach nie leczonych rak płaskonabłonkowy daje najdłuższe przeżycie, sięgające ponad rok, licząc od pierwszych objawów klinicznych. Stosunkowo późno daje przerzuty do węzłów chłonnych okołooskrzelowych, rozwidlenia tchawicy, a następnie drogą naczyń krwionośnych do innych organów.

Ze względu na stosunkowo powolny przebieg i późno pojawiające się przerzuty, podstawowym postępowaniem terapeutycznym jest zabieg chirurgiczny. W przypadkach nieoperacyjnych stosuje się radioterapię. Przeżycie pięcioletnie w raku płaskonabłonkowym wynosi ok. 15%, jednak w dużej mierze zależy od stopnia zaawansowania procesu (Gronowski, Kruś 1991, Pawlicki et al 1996, Woźniak et al. 2001)

Gruzołakorak (adenocarcinoma) stanowi około 20% wszystkich przypadków raka płuc. Jego związek z paleniem tytoniu jest mniej wyraźny niż w płaskonabłonkowym lub drobnokomórkowym raku płuca.

Ostatnia klasyfikacja wyróżnia następujące typy gruczołakoraków: zrazikowy, brodawkowaty, oskrzelikowo – pęcherzykowy, lity i mieszany. Wyodrębnia się również rzadko występujące odmiany: wysokozróżnicowany płodowy, śluzowaty, śluzowaty torbielowaty, sygnetowatokomórkowy i jasnokomórkowy.

Gruzołakoraki tworzą grupę histologicznie wielopostaciową. Charakteryzują się na ogół wysoko zróżnicowanym utkaniem, różnią się jednak między sobą dość znacznie pod względem złośliwości. Są to nowotwory, w których stwierdza się produkcję śluzu przez komórki nowotworowe, bądź tworzenie struktur gruczołowych.

Raki gruczołowe lokalizują się na różnych poziomach drzewa oskrzelowego. W oskrzeli głównym lub płatowym zasadniczo umiejscowione są raki gruczołowe o bardzo niskim stopniu złośliwości, czyli gruczołaki. Wywodzą się one z gruczołów ściany oskrzelowej.

Główna masa wzrasta w postaci tworzywa polipowatego do światła oskrzela. Postać ta w zasadzie nie daje przerzutów i może być zakwalifikowana jako nowotwór złośliwy miejscowo.

W dużych oskrzelach zdarzają się również postaci charakterystyczne dla zupełnie innych narządów. Charakterystyczny dla ślinianek rak gruczołowy oblakowaty i guz śluzowonabłonkowy, typowy zwykle dla gruczołów ślinowych i błony śluzowej nosa oraz zatok przynosowych.

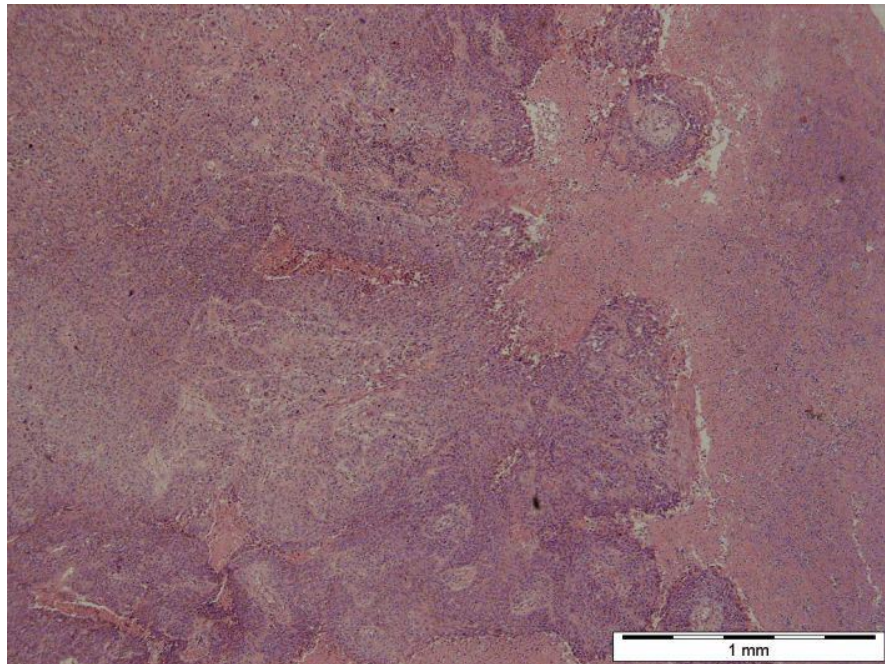
W oskrzelach dalszych umiejscawiają się najczęściej raki gruczołowe o dużej skłonności do uogólnienia. Występują one znacznie częściej od wszystkich pozostałych postaci tej grupy. Zlokalizowane są wśród bogato unaczynionego mięszu płucnego i dają szybko przerzuty drogą naczyń krwionośnych.

Na pograniczu części przewodowej i oddechowej płuc mogą rozwijać się dwa podtypy raka oskrzelikowo – pęcherzykowego: śluzowaty i nieśluzowaty. Guzy te charakteryzują się wzrostem wypierającym znajdujące się na powierzchni pęcherzyków płucnych pneumocyty i wyściełającym przestrzeń pęcherzykowe płuca. Rak oskrzelikowo – pęcherzykowy rozwija się wielogniskowo w danym obszarze płucnym. Na ogół ogniska te nie przekraczają jednego płata.

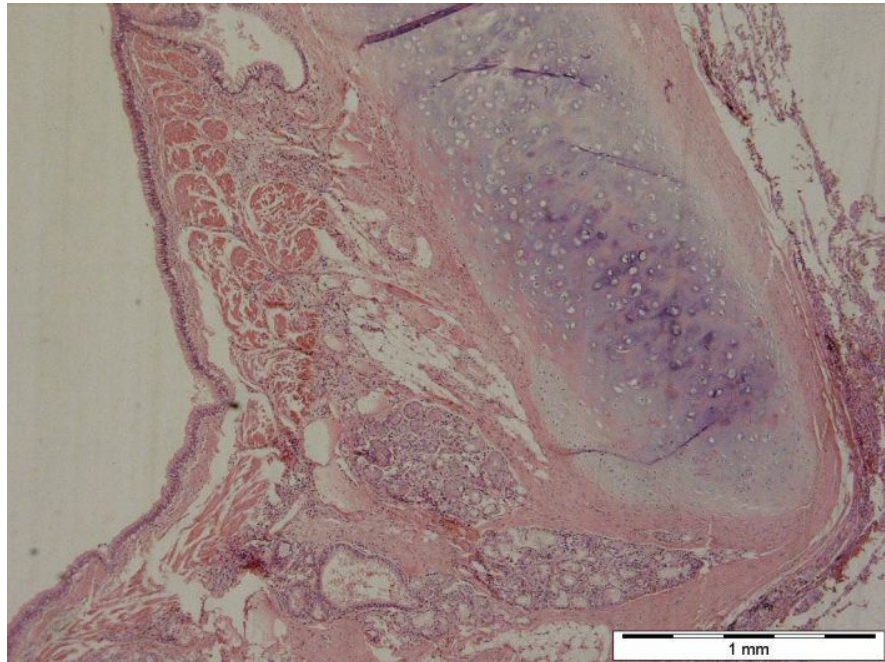
Obecnie następuje szybki wzrost zachorowań i śmiertelności na gruczolakoraka płuc, zwłaszcza u kobiet. Nowotwór ten rozwija się obwodowo i posiada skąpe objawy. Rokowanie i leczenie jest podobne jak w przypadku raka płaskonabłonkowego. Pięcioletnie przeżycie określa się na poziomie 19% (Gronowski, Kruś 1991, Pawlicki et al. 1996, Woźniak et al. 2001).

Wyniki badań

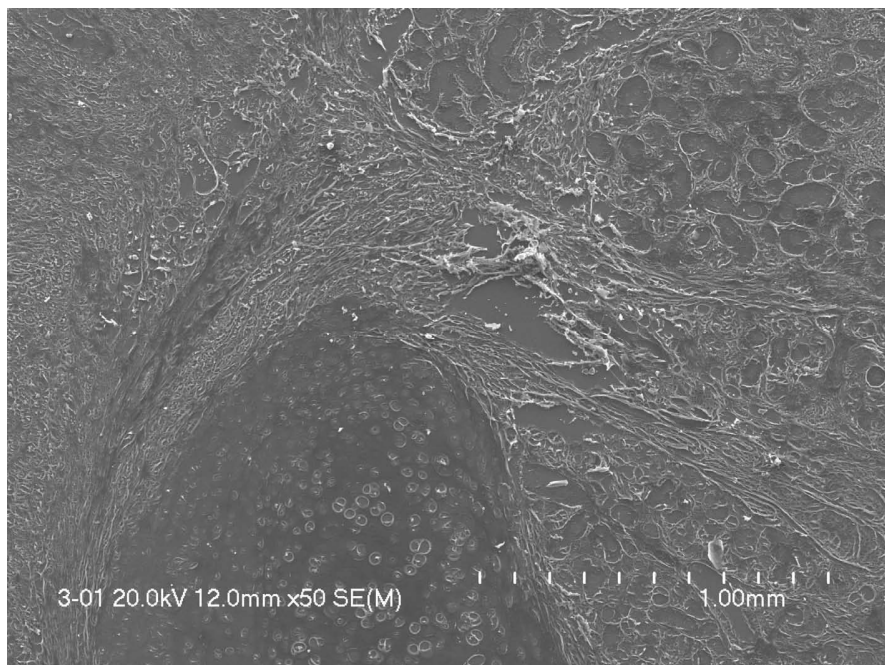
**Próbka 1 Guz płuca lewego
Carcinoma planoepitheliale 1.3.1 wg WHO.
Mężczyzna 42 lata**



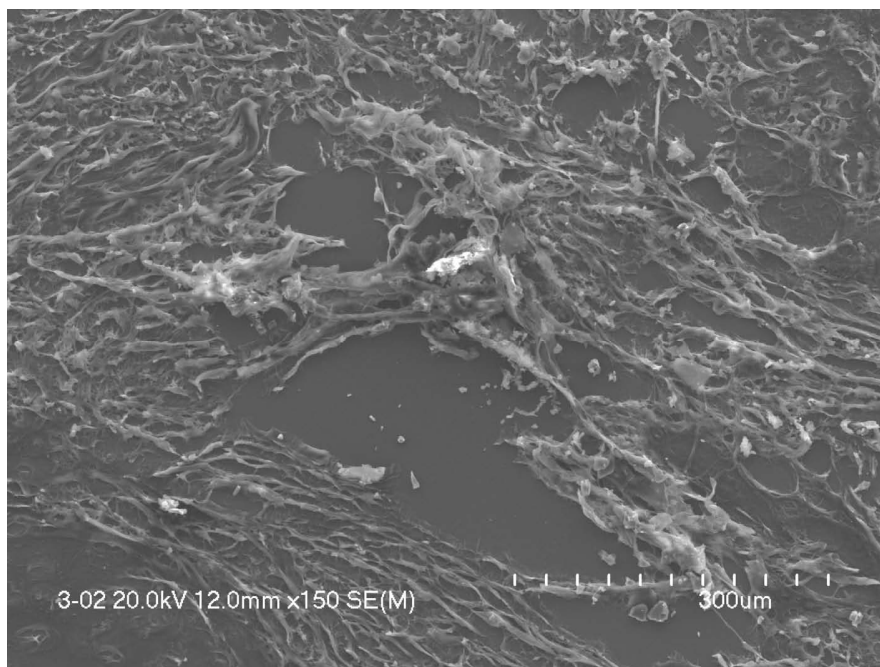
Fot. 1 Carcinoma planoepitheliale 1.3.1 wg WHO. Widoczny histologiczny obraz nacieku raka płaskonabłonkowego niskozróżnicowanego. Mikroskop biologiczny, powiększenie 40X.



Fot. 2. Próbkka 1 Carcinoma planoepitheliale 1.3.1 wg WHO. Obraz naciekania chrząstki oskrzelowej. Mikroskop biologiczny, powiększenie 40X.



Fot. 3. Próbkka 1. Carcinoma planoepitheliale 1.3.1 wg WHO. Wydzielony obszar powiększony jest na Fot. 4. Mikroskop skaningowy, powiększenie wg skali.



Fot. 4. Próbką 1. Carcinoma planoepitheliale 1.3.1 wg WHO. Obszar tkanki objęty analizą EDS. Mikroskop skaningowy, powiększenie wg skali.

Tab. P1-1

Wyniki analizy chemicznej próbki P1-1

Pierwiastek	zawartość (% wag.)
Na	5,5
Mg	0
Al	0,82
I	0
Ca	8,83
Fe	0
Sn	0
P	1,58
S	20,21
K	3,74
Cl	3,75
N	0

Wyniki analizy chemicznej próbki P1-1 zawartość (% wag.)

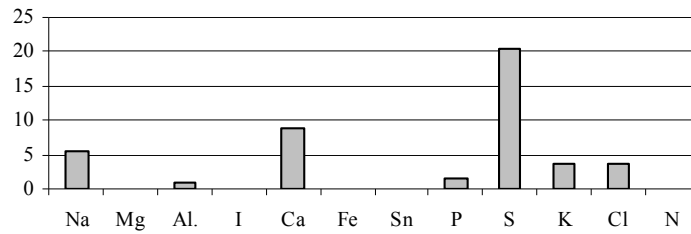
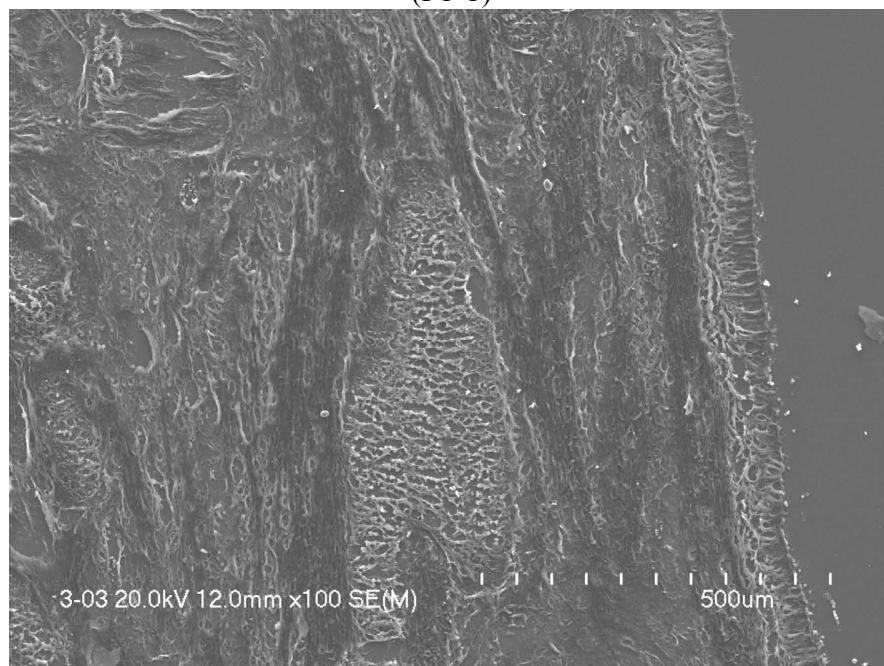
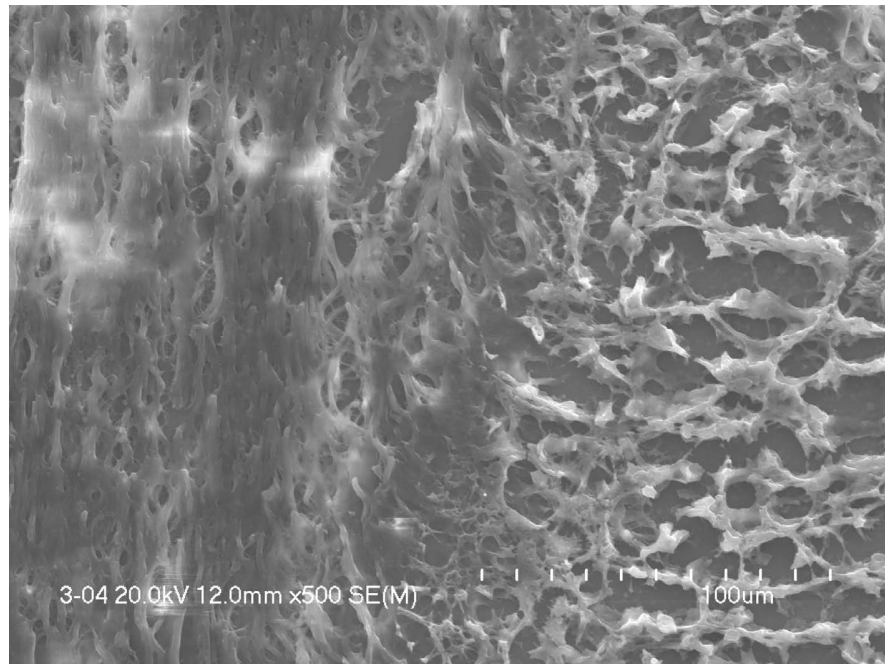


Fig. P1-1 Wykres zawartości pierwiastków w badanej strefie tkanki nowotworowej (P1-1)



Fot. 5. Próbką 1. Carcinoma planoepitheliale 1.3.1 wg WHO. Obraz tkanki nowotworowej. Mikroskop skaningowy, powiększenie wg skali.



Fot. 6. Próbkę 1. Carcinoma planoepitheliale 1.3.1 wg WHO. Powiększony fragment obszaru z fot. 5. Mikroskop skaningowy, powiększenie wg skali.

Tab. P1-2

Wyniki analizy chemicznej próbki P1-2

Pierwiastek	zawartość (% wag.)
Na	0
Mg	0
Al	0
Si	0
Ca	4,17
Fe	0
Sn	2,25
P	0
S	2,56
K	0
Cl	0
N	11,2

Wyniki analizy chemicznej próbki P1-2 zawartość (% wag.)

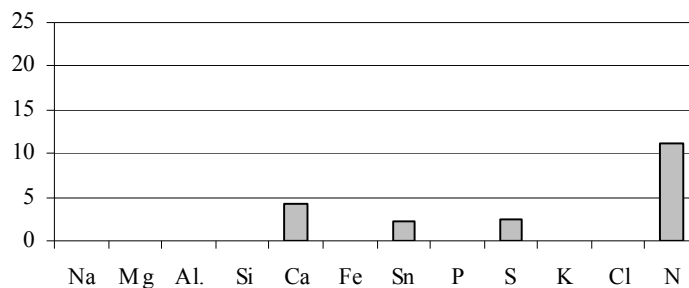


Fig. P1-2 Wykres zawartości pierwiastków w badanej strefie (P1-2) tkanki nowotworowej

Tab. P1-3

Wyniki analizy chemicznej próbki P1-3

pierwiastek	zawartość (% wag.)
Na	0
Mg	0
Al	0
Si	0
Ca	0
Fe	0
Sn	0
P	3,65
S	4,31
K	0
Cl	0
N	20,76

Wyniki analizy chemicznej próbki P1-3 zawartość (% wag.)

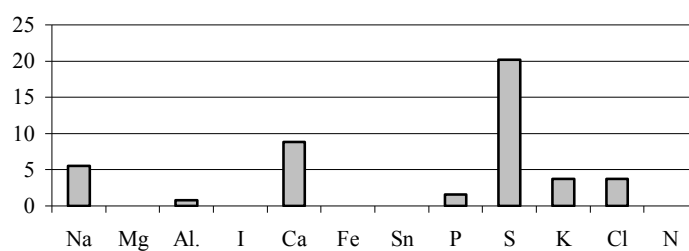
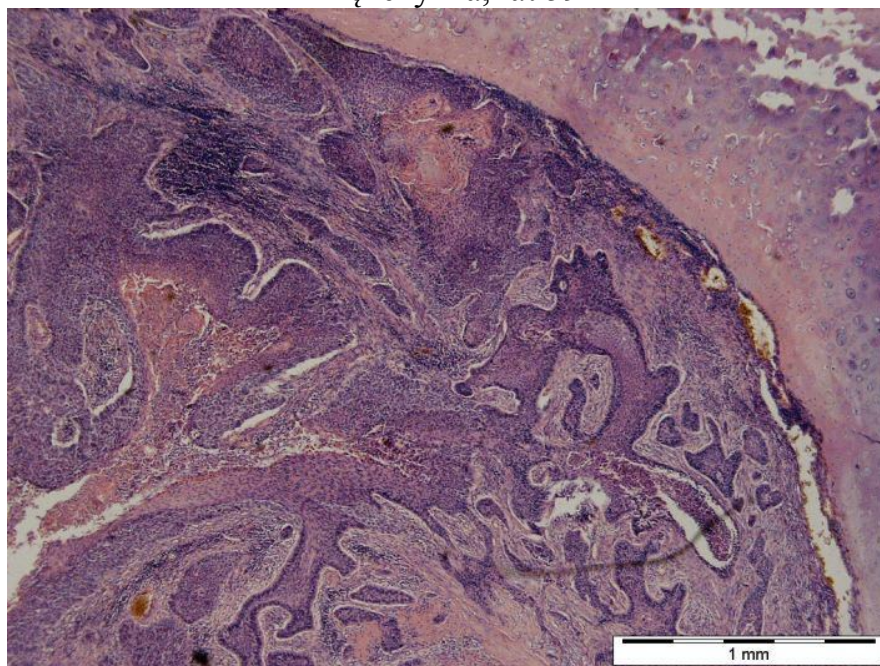


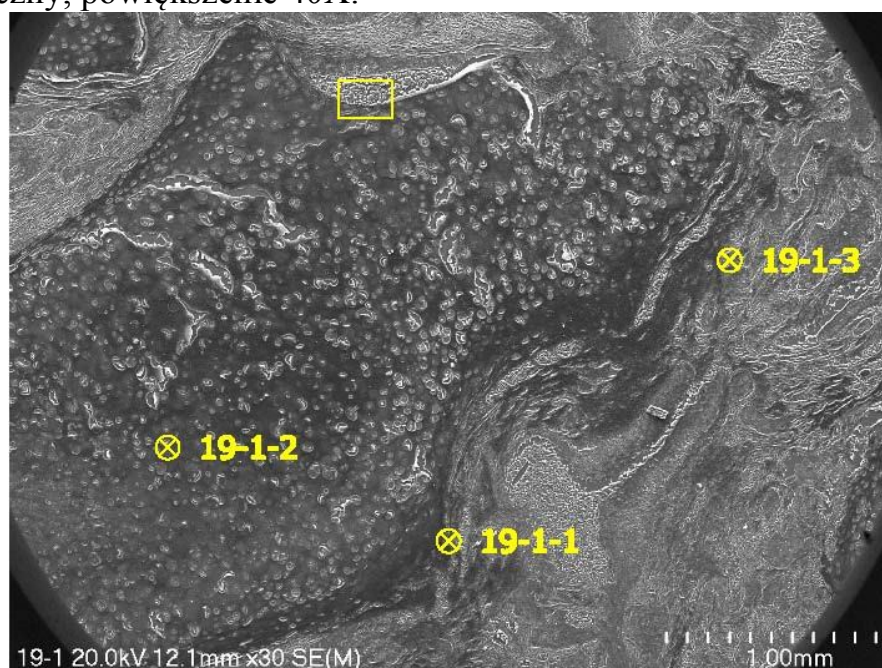
Fig. P1-3 Wykres zawartości pierwiastków w badanej strefie (P1-3) tkanki nowotworowej

Próbka 2 Carcinoma planoepitheliale 1.3.1 wg WHO

Guz płuca lewego
Mężczyzna, lat 59



Fot. 7. Próbka 2. Carcinoma planoepitheliale 1.3.1 wg WHO. Widoczny rak płaskonabłonkowy naciekający chrząstkę oskrzela. Mikroskop biologiczny, powiększenie 40X.



Fot. 8. Próbka 2. Carcinoma planoepitheliale 1.3.1 wg WHO. Zaznaczony obszar powiększony jest na Fot. 19. Mikroskop skaningowy, powiększenie wg skali.

Tab. P 2-1

Wyniki analizy chemicznej próbki

pierwiastek	zawartość (% wag.)
Na	0
Mg	0
Al	0
Si	0
Ca	4,34
Fe	0,67
Sn	0,59
P	3,58
S	2,89
K	0
Cl	0
N	0

Wyniki analizy chemicznej próbki P2-1 zawartość (% wag.)

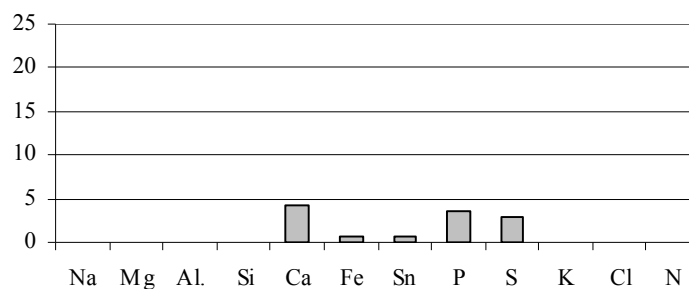


Fig. P2-1 Wykres zawartości pierwiastków w badanej strefie (P2-1) tkanki nowotworowej

Tab. P2-2

Wyniki analizy chemicznej próbki P2-2

pierwiastek	zawartość (% wag.)
Na	0,36
Mg	0,42
Al	0
Si	0
Ca	0
Fe	0
Sn	0
P	17,02
S	17,48
K	0
Cl	0
N	0

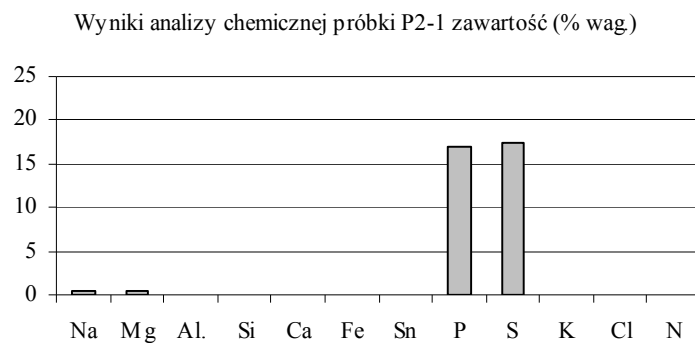
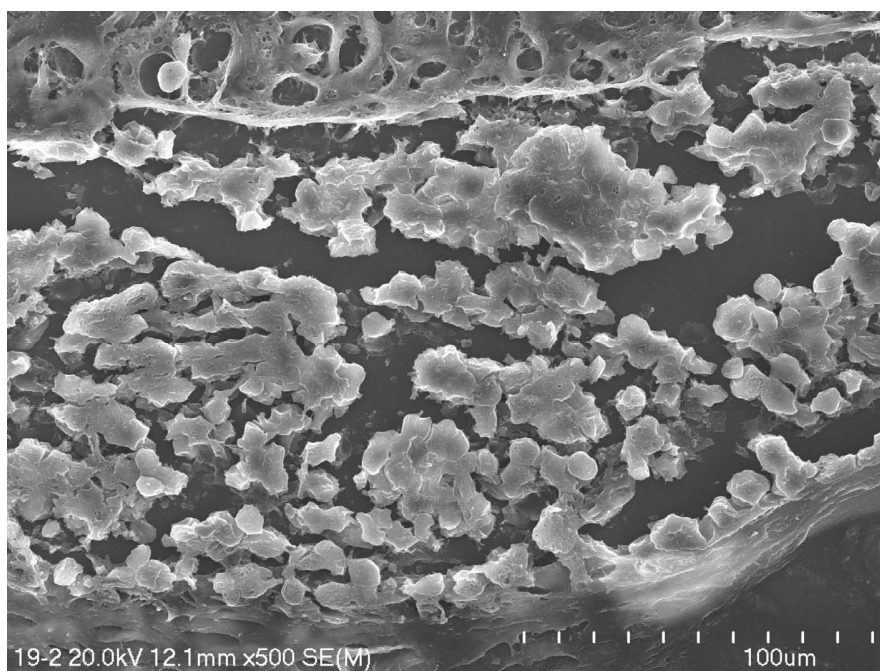


Fig. P2-2 Wykres zawartości pierwiastków w badanej strefie (P2-2) tkanki nowotworowej



Fot. 9 Próbka 2. Carcinoma planoepitheliale 1.3.1 wg WHO. Mikroskop skaningowy, powiększenie wg skali .

Tab. P2-3

Wyniki analizy chemicznej próbki P2-3	
pierwiastek	zawartość (% wag.)
Na	0
Mg	0
Al	0
Si	0
Ca	4,21
Fe	0
Sn	0,47
P	3,46

S	4,9
K	0
Cl	0
N	0

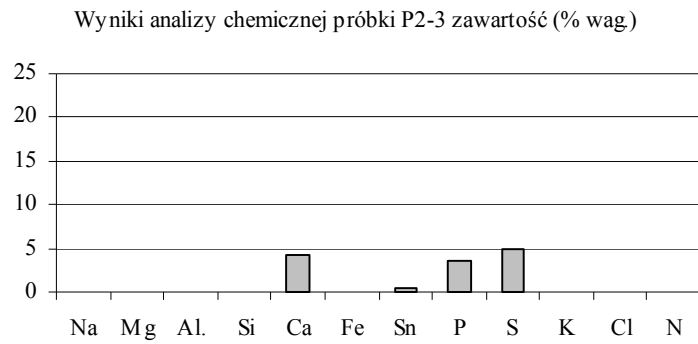
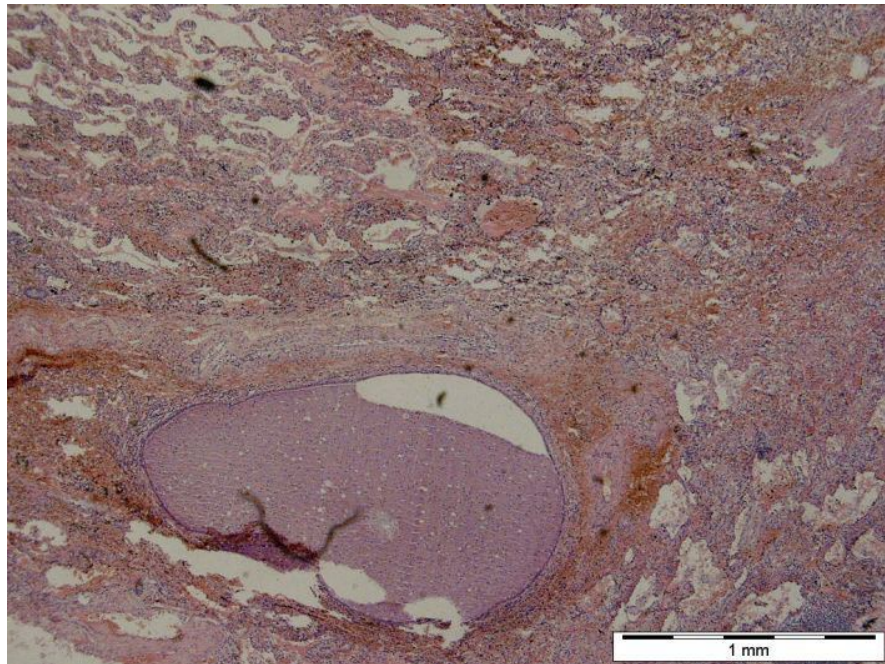
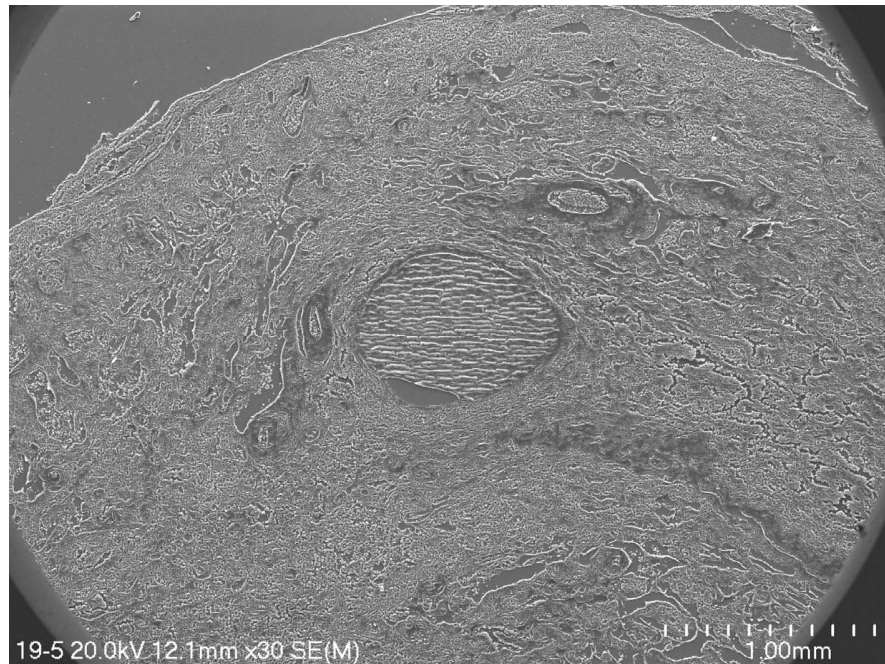


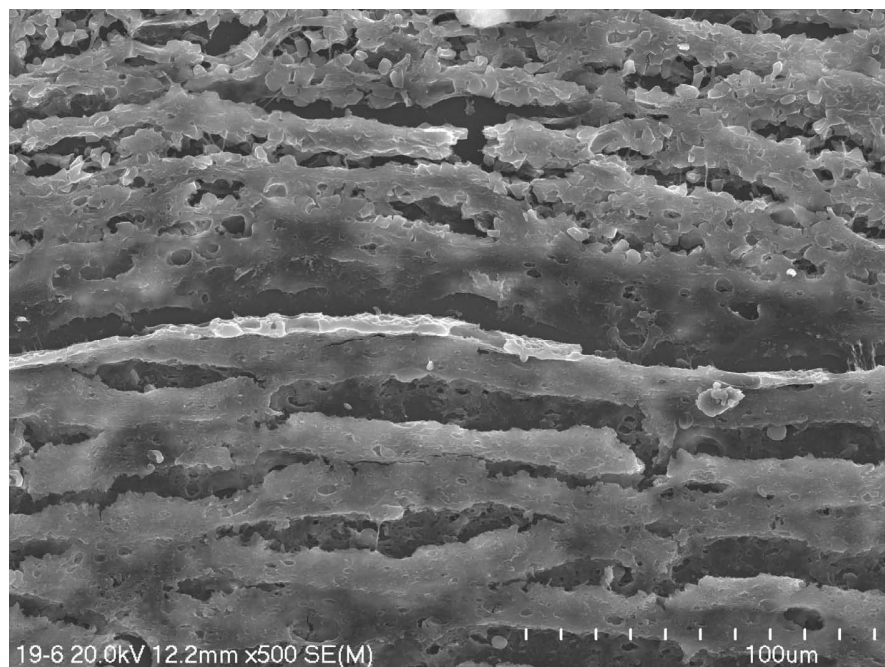
Fig. P2-3 Wykres zawartości pierwiastków w badanej strefie (P2-3) tkanki nowotworowej



Fot. 10. Próbką 2. Zróżnicowanie tkanek w Carcinoma planoepitheliale 1.3.1 wg WHO. Mikroskop biologiczny, powiększenie 40X.



Fot. 11. Próbką 2. Obszar tkanki nowotworowej Carcinoma planoepitheliale 1.3.1 wg WHO objęty badaniami. Mikroskop skaningowy, powiększenie wg skali.



Fot. 12. Próbką 2. Carcinoma planoepitheliale 1.3.1 wg WHO. Powiększony fragment z fot. 11 objęty badaniami. Mikroskop skaningowy, powiększenie wg skali.

Tab. 2-4

Wyniki analizy chemicznej próbki P2-4

pierwiastek	zawartość (% wag.)
Na	0
Mg	0
Al	0,42
Si	0
Ca	0
Fe	0
Sn	0
P	12,99
S	27,06
K	10,28
Cl	0
N	0

Wyniki analizy chemicznej próbki P2-4 zawartość (% wag.)

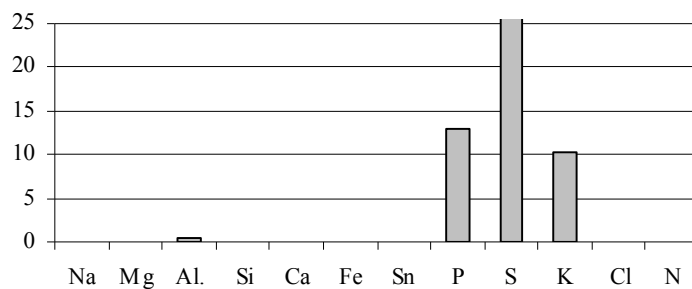


Fig. P2-4 Wykres zawartości pierwiastków w badanej strefie (P2-4) tkanki nowotworowej

Wyniki analizy chemicznej próbki P2-5

pierwiastek	zawartość (% wag.)
Na	0
Mg	0,06
Al	0
I	0
Ca	0
Fe	0
Sn	0
P	31,95
S	12,3
K	4,3
Cl	0
N	0

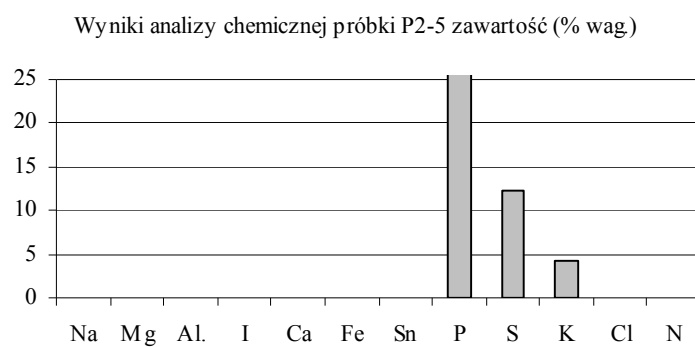
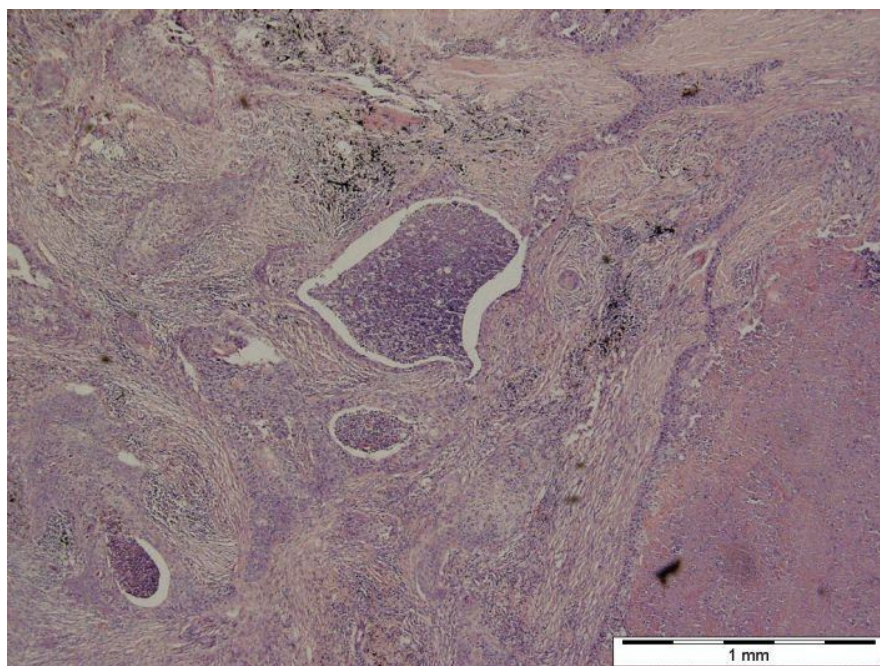
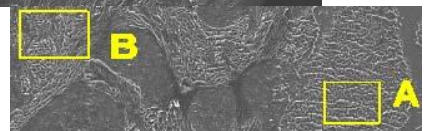
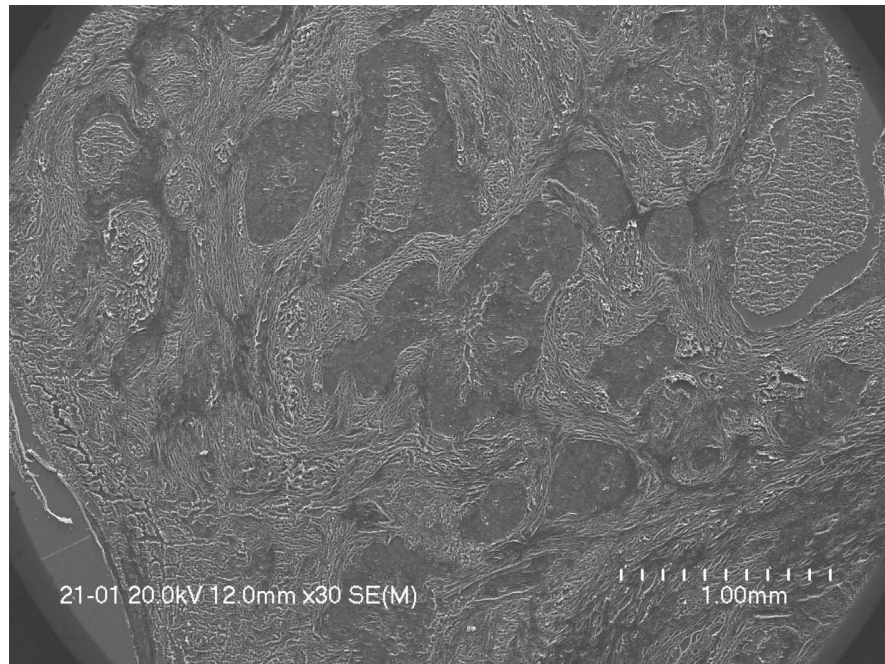


Fig. P2-5 Wykres zawartości pierwiastków w badanej strefie (P2-5) tkanki nowotworowej

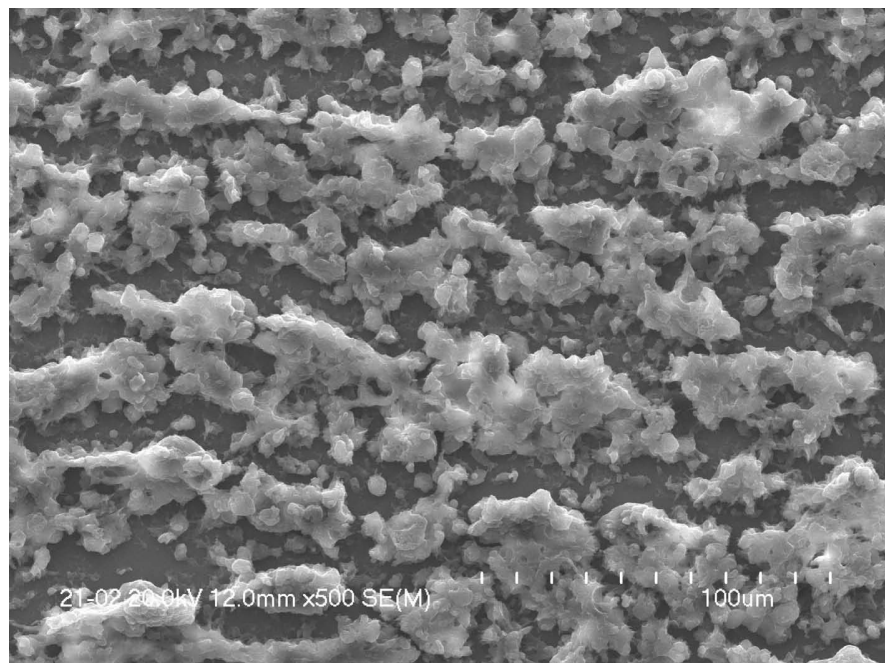
**Próbka 3 Guz płuca lewego
Carcinoma planoepitheliale 1.3.1 wg WHO
Mężczyzna, lat 67**



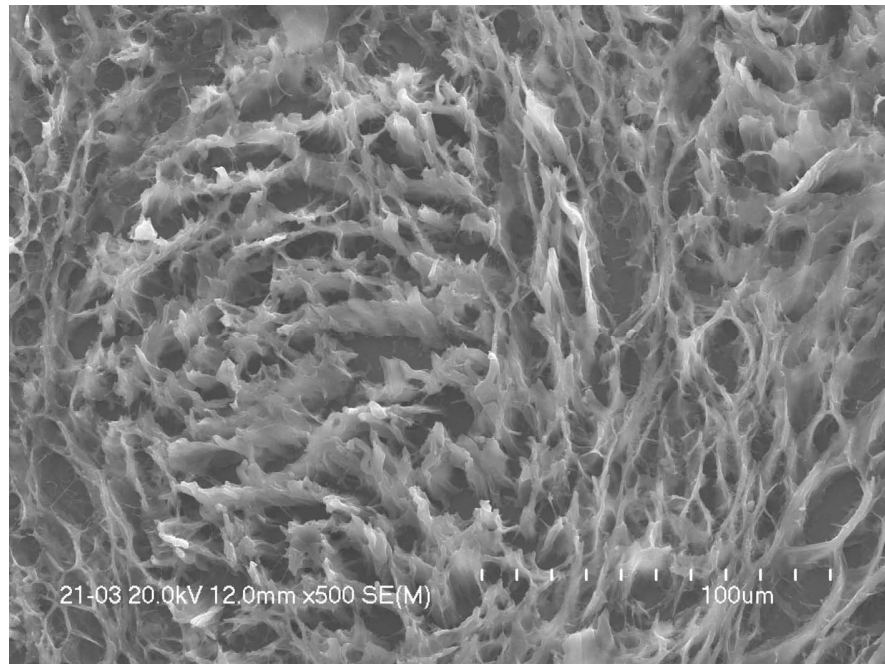
Fot. 13. Próbka 3. Carcinoma planoepitheliale 1.3.1 wg WHO. Mikroskop biologiczny, powiększenie 40X.



Fot. 14. Próbkka 3. Carcinoma planoepitheliale 1.3.1 wg WHO. Zaznaczony obszar A powiększony jest na Fot. 15. Zaznaczony obszar B powiększony jest na Fot. 15. Mikroskop skaningowy, powiększenie wg skali.



Fot. 15 Fragment mineralizowanej tkanki pokazanej na fot 14. Powiększenie wg. skali.



Fot. 16. Próbką 3. Struktura tkankowa Carcinoma planoepitheliale 1.3.1 wg WHO. Mikroskop skaningowy, powiększenie wg skali.

Tab. P 3-1

Wyniki badań chemicznych próbki P3-1

pierwiastek	zawartość (% wag.)
Na	1,17
Mg	0
Al	0
Si	0
Ca	0
Fe	0
Sn	0
P	3,37
S	4,86
K	0
Cl	0
N	0

Wyniki badań chemicznych próbki P3-1 zawartość (% wag.)

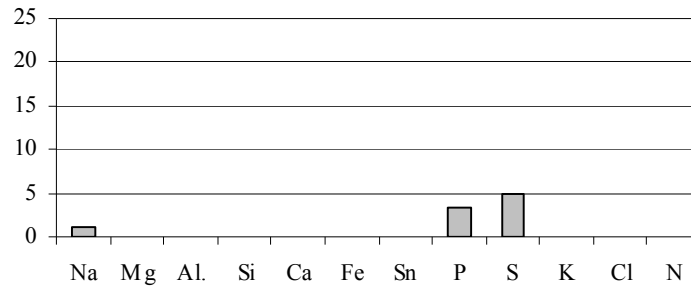


Fig. 3-1 Wykres zawartości pierwiastków w badanej strefie (P3-1) tkanki nowotworowej

Tab. P3-2

Wyniki badań chemicznych próbki P3-2

pierwiastek	zawartość (% wag.)
Na	0
Mg	0
Al	0,04
Si	0
Ca	2,14
Fe	0
Sn	0,38
P	0
S	1,53
K	0
Cl	0
N	0

Wyniki analizy chemicznej próbki P3-2 zawartość (% wag.)

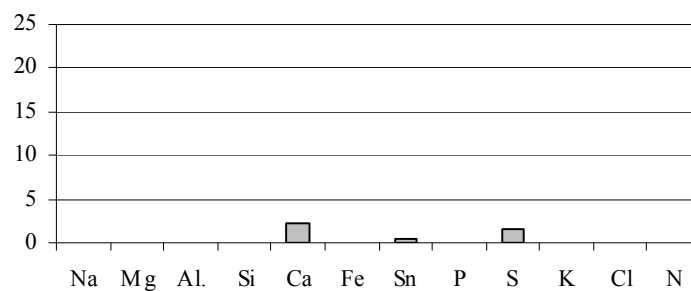


Fig. P3-2 Wykres zawartości pierwiastków w badanej strefie (P3-2) tkanki nowotworowej

Tab. 3-3

Wyniki analizy chemicznej próbki P3-3

pierwiastek	zawartość (% wag.)
Na	0
Mg	0

Al	0
Si	0
Ca	0,76
Fe	1,16
Sn	1,99
P	2,3
S	2,74
K	0
Cl	0
N	0

Wyniki analizy chemicznej próbki P3-3 zawartość (% wag.)

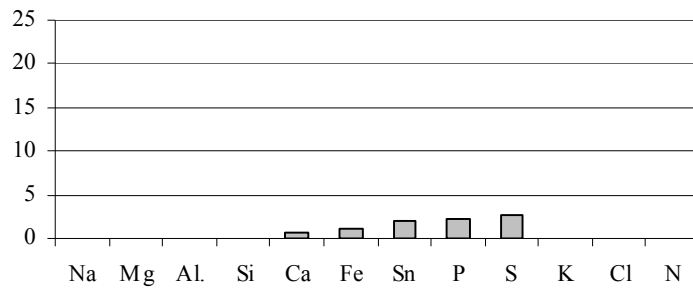
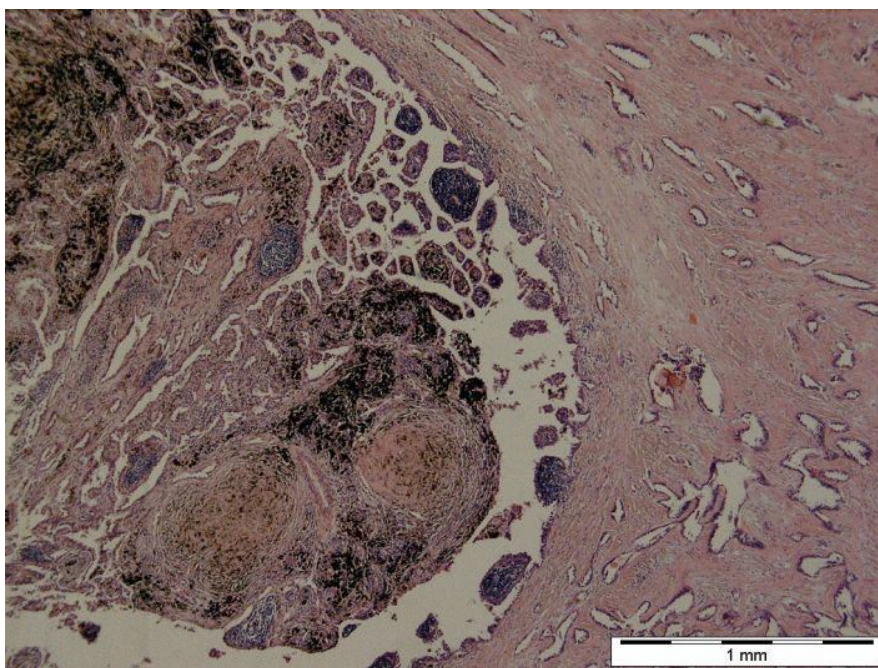
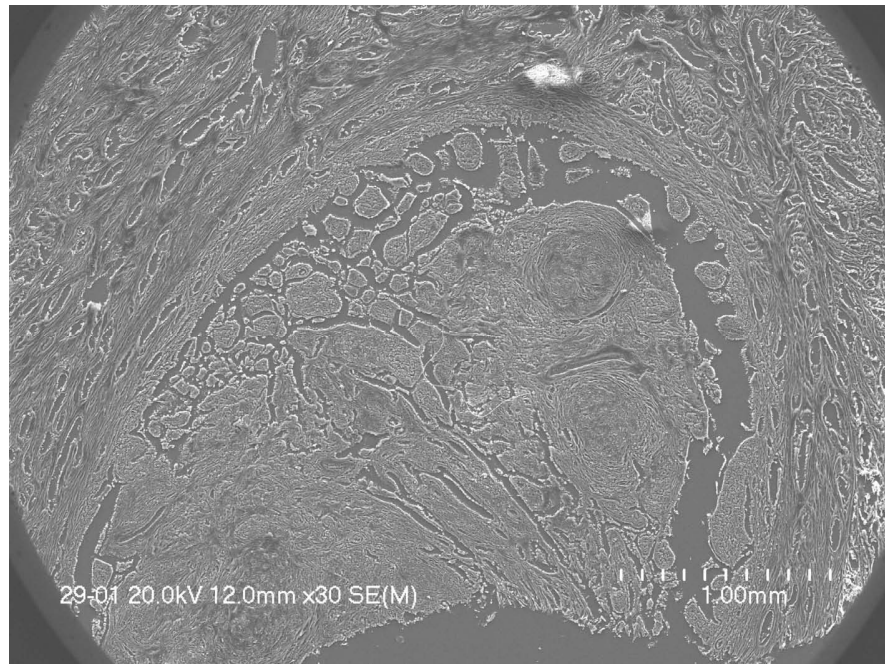


Fig. P3-3 Wykres zawartości pierwiastków w badanej strefie (P3-3) tkanki nowotworowej

Próbka 4
Mężczyzna, lat 65. Płuco prawe. Adenocarcinoma pulmonis 1.3.3 wg WHO



Fot. 17 Próbka 4. Adenocarcinoma pulmonis 1.3.3 wg WHO. Czarne zabarwienie to złoże pyłowe węgla występujące w węzłach chłonnych. Mikroskop biologiczny, powiększenie 40X.



Fot. 18. Preparat 124303 (29). Adenocarcinoma pulmonis 1.3.3 wg WHO. Zaznaczony obszar powiększony na Fot. 29. Mikroskop skaningowy, powiększenie wg skali.

Wyniki analizy chemicznej próbki P4-1	
pierwiastek	zawartość (% wag.)
Na	0
Mg	0
Al	0
Si	0
Ca	0
Fe	0
Sn	0
P	18,73
S	26,73
K	0
Cl	0
N	0

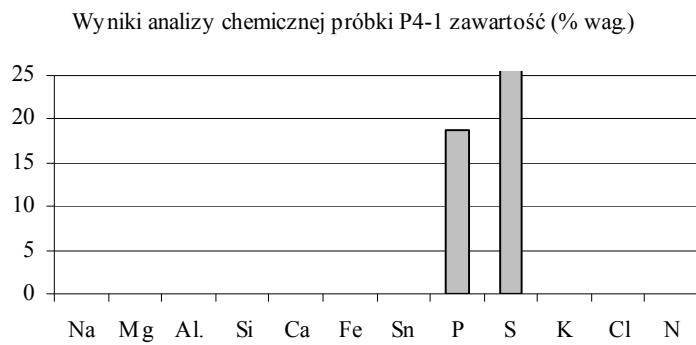
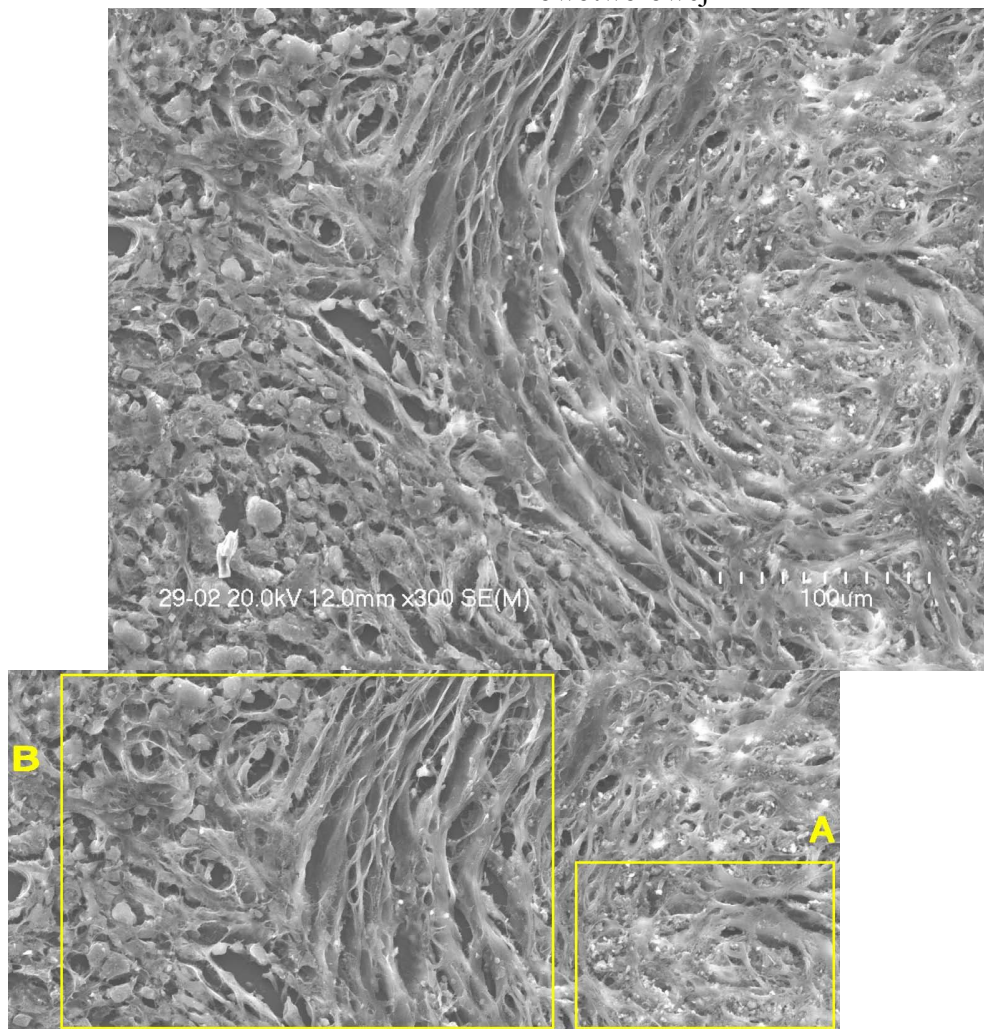
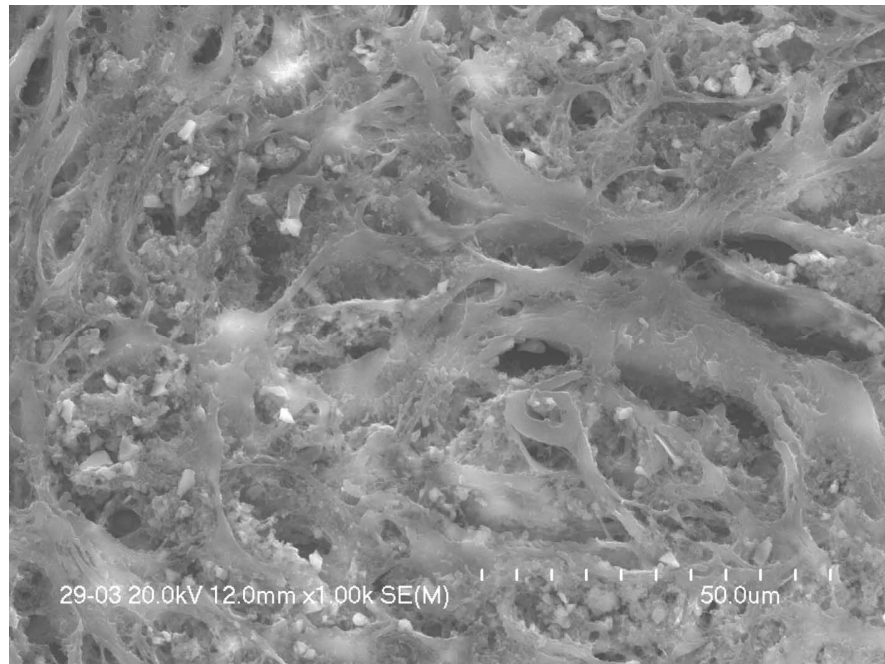


Fig. P4-1 Wykres zawartości pierwiastków w badanej strefie (P3-2) tkanki nowotworowej



Fot. 19. Próbką 4. Adenocarcinoma pulmonis 1.3.3 wg WHO. Obszar A powiększony na Fot. 30. Obszar B powiększony na Fot. 31. Mikroskop skaningowy, powiększenie wg skali.



Fot. 20. Próbką 4. Adenocarcinoma pulmonis 1.3.3 wg WHO.
Mikroskop skaningowy, powiększenie wg skali.

Wyniki analizy chemicznej próbki P4-2

pierwiastek	zawartość (% wag.)
Na	0
Mg	0
Al	0
Si	0
Ca	0,82
Fe	0
Sn	0,69
P	4,42
S	4,45
K	0
Cl	0
N	0

Wyniki analizy chemicznej próbki P4-2 zawartość (% wag.)

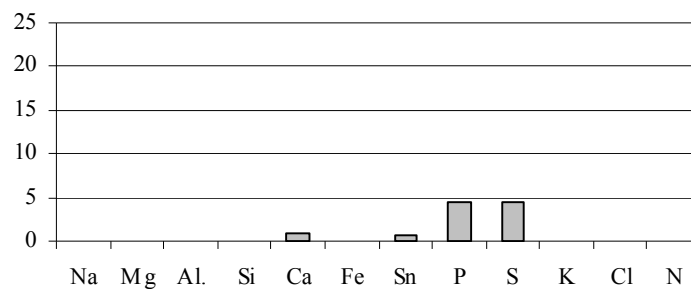
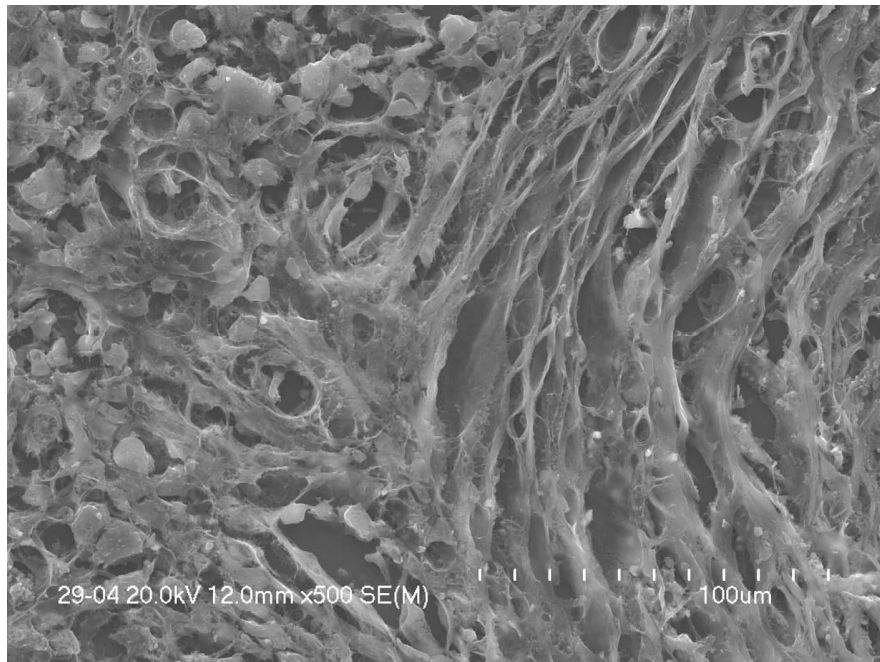


Fig. P4-2 Wykres zawartości pierwiastków w badanej strefie (P3-2) tkanki

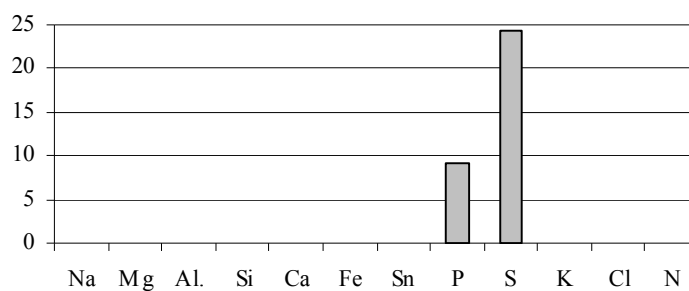


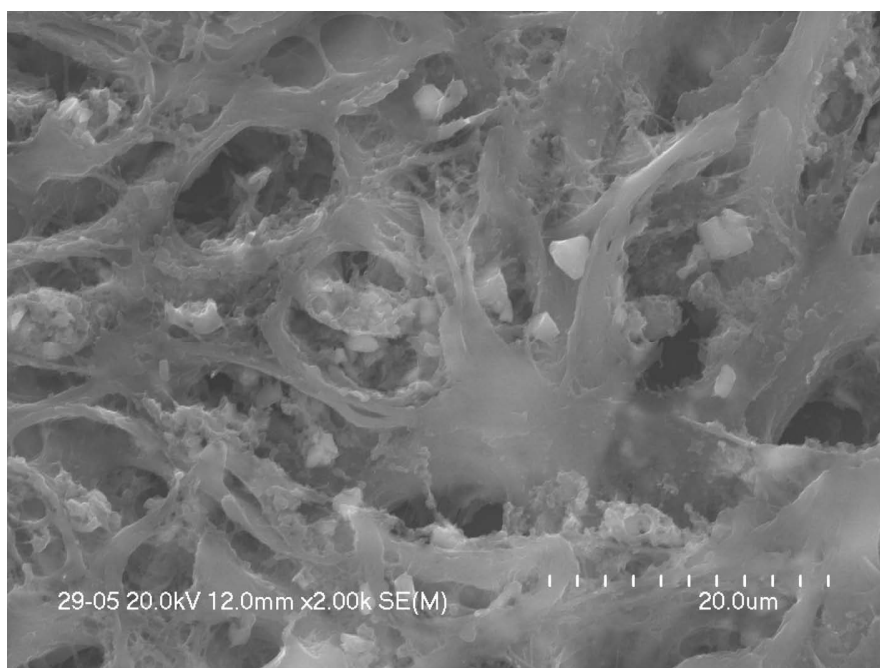
Fot. 21. Próbką 4. Adenocarcinoma pulmonis 1.3.3 wg WHO.
Mikroskop skaningowy, powiększenie wg skali.

Wyniki analizy chemicznej Próbką P4-3

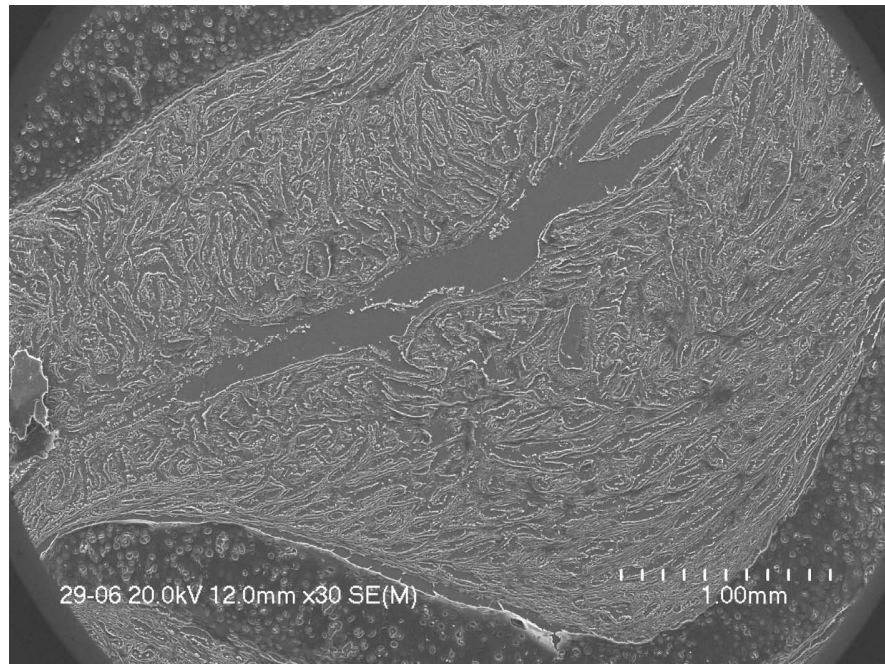
pierwiastek	zawartość (% wag.)
Na	0
Mg	0
Al	0
Si	0
Ca	0
Fe	0
Sn	0
P	9,16
S	24,25
K	0
Cl	0
N	0

Wyniki analizy chemicznej próbki P4-3 zawartość (% wag.)

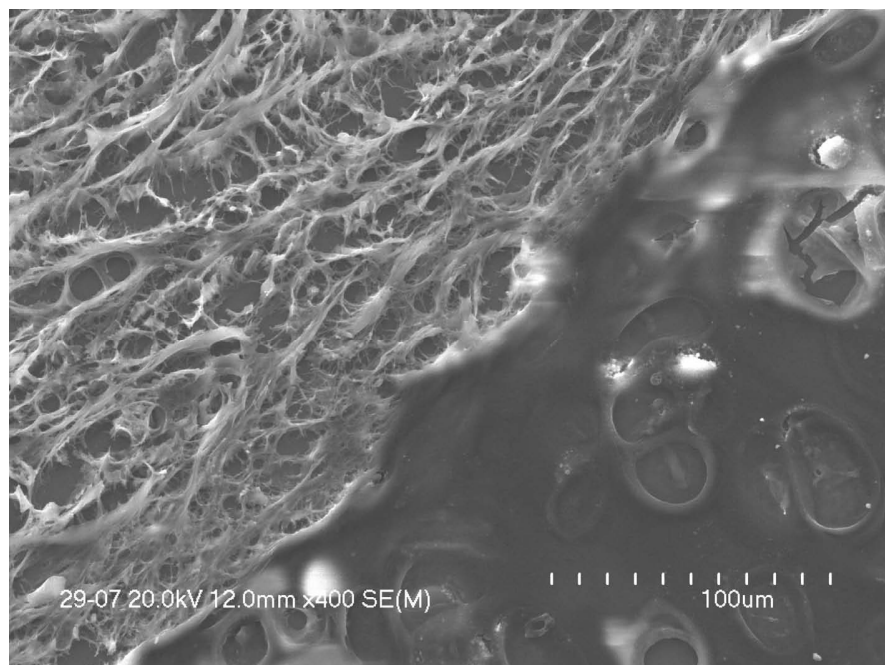




Fot. 22. Próbkka 4. Struktura adenocarcinoma pulmonis 1.3.3 wg. WHO. Mikroskop skaningowy, powiększenie wg skali.



Fot. 23. Próbkka 4. Adenocarcinoma pulmonis 1.3.3 wg WHO.
Obszar A powiększony na Fot. 35. Mikroskop skaningowy, powiększenie wg skali.



Fot. 24. Próbkka 4. Adenocarcinoma pulmonis 1.3.3 wg WHO.
Mikroskop skaningowy, powiększenie wg skali.

Podsumowanie

Badania wykazały dwojaki sposób mineralizacji analizowanych tkanek nowotworowych płuc. Jest to mineralizacja ukryta i mineralizacja jawna.

Mineralizacja ukryta

Mineralizację ukrytą rozpoznano m.in. w próbce nowotworu płuca typu (Carcinoma planoepitheliale) u 42 letniego mężczyzny. Rozpoznano ją podobnie jak mineralizację innych próbek wykonując badania w nie wybarwionych mikrotomowych ścinkach tkanek, które po pocięciu odparafinowano, umieszczono na szkiełku podstawowym i analizowano przy pomocy mikroskopu skaningowego (Jeol 540) z przystawką do analiz EDS

Mikrotomowe ścinki, w celu uniknięcia wpływu szkła na analizy chemiczne (ścinki umieszczano na płytkach szklanych) pocięto na grubsze plasterki niż jest to wymagane w typowych badaniach histologicznych. Grubość używanych ścinków wynosiła 20 μm . Jest to głębokość na którą, jak sprawdzono, nie wnika w tkanki wiązka elektronowa mikroskopu skaningowego.

Z wykonanych badań wynika, że praktycznie we wszystkich analizowanych próbkach nowotworów płuc występuje mineralizacja ukryta. Manifestuje się ona wyłącznie w analizach chemicznych wykonanych metodą EDS jak podwyższone, odbiegające od normy, zawartości różnych pierwiastków. Dotyczy to głównie siarki, wapnia, sodu, potasu i chloru lecz także glinu i fosforu. W tych samych próbkach tkanek nowotworowych obserwowano miejsca w których występowała wyłącznie mineralizacja ukryta, gdy równocześnie obok występowała mineralizacja jawna i ukryta niemal w tym samym miejscu. W wielu miejscach tkanek nowotworowych obserwowano jedynie mineralizację ukrytą bez widocznych ziarn mineralnych czy kryształów.

Mineralizacja ukryta koncentrowała się w badanych tkankach w przestrzeniach międzykomórkowych. Ze względu na ograniczenia wynikające z metody badań nie analizowano wnętrza komórek (próżnia panująca w mikroskopie). Można jednak przypuszczać, że także płyny wewnątrz komórkowe tkanek nowotworowych mogą wykazywać odbiegające od normy zawartości pierwiastków.

Mineralizacja jawna

Ten typ mineralizacji jest zdecydowanie rzadszy od mineralizacji ukrytej (Pawlikowski 1987, 1993, 1995). Manifestuje się on występowaniem ziarn o wielkościach rzędu kilku do maksymalnie kilkudziesięciu mikrometrów. Ziarna te występują pojedynczo lub rzadziej jako koncentracje. Maja najczęściej kształty niegeometryczne, kuleczkowate lub wrzecionowate.

Analizy chemiczne wykonane metodą EDS wskazują, że najczęściej ziarna te zbudowane są z fosforanów wapnia choć towarzyszy im niekiedy siarka i inne pierwiastki.

O ile wapń i fosfor są przeważnie głównymi składnikami wspomnianych ziarn o tyle pierwiastki towarzyszące mogą być różne i występować także w zróżnicowanych

ilościach. Niestety ze względu na bardzo drobne rozmiary nie udało się wykonać identyfikacji fazowej tych ziarn metodą np. dyfraktometrii rentgenowskiej.

Ziarna mineralne lokują się niekiedy także w tętniczkach odżywiających tkanki nowotworowe.

Uwagi końcowe

1. Wykonane badania prowadzono w bardzo specyficznym i w niekonwencjonalny sposób, wykorzystując wiązkę elektronową do analiz odparafinowanych ścinków histologicznych o grubości około 20-25 μm (Miśkowiak 1993). Otrzymane wyniki dowodzą pełnej przydatności tej techniki badawczej do rozpoznania stopnia mineralizacji tkanek nowotworowych.

2. Wszystkie badane preparaty prezentowały tkanki o różnym stopniu zaawansowania procesu nowotworowego i objęte były słabszą lub mocniejszą mineralizacją w stosunku do materiału porównawczego – tkanek zdrowych. Nie badano tkanek reprezentujących najwcześniejszy etap procesu nowotworowego bowiem na tym etapie zmiany nowotworowe są często nieuchwytnie.

3. Stwierdzono, że struktury tkanek nowotworowych w porównaniu do tkanek zdrowych są mniej odporne na badania w próżni (skaning) i podlegają szybkiemu zniszczeniu pod wiązką elektronów. Może to oznaczać, że tkanki nowotworowe są mechanicznie mniej odporne od tkanek zdrowych.

4. W tkankach nowotworowych, w porównaniu z tkankami zdrowymi, obserwuje się nierównomierne rozmieszczenie pierwiastków. Znajdują się tu koncentracje o charakterze mineralnych mikroziaren. Są one zmineralizowane różnymi pierwiastkami w sposób bardzo zmienny. Dotyczy to zwłaszcza wapnia i fosforu lecz także, choć w mniejszym stopniu, siarki i in(Pawlikowski 1991).

5. W tkankach nowotworowych jest przeważnie także więcej wapnia i potasu niż w tkankach zdrowych. Natomiast niemal zupełnie brak jest w nich magnezu i niekiedy sodu w porównaniu do ilości obserwowanych w próbkach grupy kontrolnej.

7. Stopień ukrytej mineralizacji tkanek nowotworowych, jak wynika z badań, mniej zależny od wieku pacjenta, a w większym stopniu od zaawansowania procesu nowotworowego.

8. W pierwszej fazie mineralizacja rejonu tkanek zmienionych nowotworowo ma zawsze charakter mineralizacji ukrytej (Pawlikowski 1995) i nie manifestuje się obecnością ziaren lecz ujawnia się jedynie w analizach chemicznych jako podwyższone ilości pierwiastków w tkankach. Oznacza to, że pierwiastki takie jak wapń, fosfor i siarka wbudowują się w struktury biologiczne tkanek i nie tworzą ziarn wyróżniających się np. mikroskopowo.

9. Mineralizacja ukryta może, lecz nie musi, przeobrazić się w mineralizację widoczną jako koncentracje mikroziaren. Ziarna te o wielkości do kilkudziesięciu

mikrometrów lokują się najczęściej w pobliżu komórek i tętniczek. Obserwacje współzależności wapnia i fosforu wskazują, że ziarna mineralne reprezentują bądź fosforany wapnia bądź – rzadziej węglany wapnia.

10. Podsumowując badania można postawić hipotezę, że zarówno ukryta mineralizacja tkanek jak i mineralizacja jawna w tym także tzw. zwapnienia mogą sprzyjać defektom strukturalnym DNA powstającym podczas podziału chromosomów w procesie mnożenia się komórek (Fig. 5). Środowisko podziału komórki o nienormalnej zawartości pierwiastków (zbyt niskiej, lub zbyt wysokiej mineralizacji) może sprzyjać deformacjom odcinka DNA, który odpowiada za tempo podziałów mitotycznych (Kokot 1993, Devereux 1996, Salgia 1998, Bunyaviroch, Coleman 2006). Tak więc mineralizacja tkanek i płynów ustrojowych (spowodowana zarówno czynnikami zewnętrznymi jak i wewnętrznymi) może sprzyjać powstawania nowotworów (Juszko-Piekut, Juszko-Piekut, Kołosa, Moździerz 2004, Yin 2007).

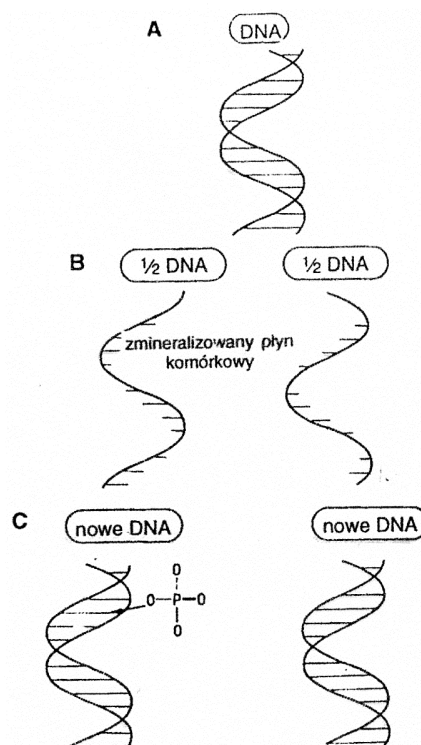


Fig. 5 Hipotetyczne zdefektowanie DNA na odcinku odpowiedzialnym za mnożenie podczas podziału komórki w środowisku nadmiernie mineralizowanym jonami PO_4^{3-} (wg. Pawlikowski 1995)

A- Wstępna faza podziału DNA. **B-** Podział DNA na dwie części w płynie komórkowym o podwyższonej zawartości jonów np. PO_4^{3-} . Wbudowanie się jonu w DNA na odcinku regulującym prokreację komórkową. **C-** dwie nowe spirale DNA powstałe podczas podziału komórki. Lewa spirala zdeformowana przez podstawienie jonu przechodzi w stan permanentnego mnożenia się.

Potwierdzenie tej teorii wymaga wykonania dalszych badań w tym badań eksperymentalnych.

Badania finansowane z badań statutowych AGH nr 11.11.140.174

Badania i publikacje tą dedykuje mojej mamie która zmarła na raka płuc.

Literatura

Bunyaviroch T, Coleman RE., 2006 PET evaluation of lung cancer. J Nucl Med. 47(3), str. 451-69.

Devereux T.R., 1996 Molecular mechanisms of lung cancer. Interaction of environmental and genetic factors. Chest, str. 14S-19S.

Groniowski J., Kruś S., et al. 1991: Podstawy patomorfologii. Warszawa, PZWL.

Juszko-Piekut M., Olczyk D., 2003 Palenie papierosów jako czynnik ryzyka w etiologii raka płuca wśród mieszkańców Górnego Śląska. Medycyna Środowiskowa, 6(1), str. 25-30.

Juszko-Piekut M., Kołosza Z., Moździerz A., 2004 The influence of selected environmental factors on lung cancer incidence in immigrant population of industrial areas. Polish Journal of Environmental Studies. Vol.13, Supplement II, str. 174-180.

Kokot F., 1993 Gospodarka wodno-elektrolitowa i kwasowo-zasadowa w stanach fizjologii i patologii. Warszawa, PZWL.

Miśkowiak B., 1996 Podstawy histologii oraz technika histologiczna. Poznań, Wydawnictwa Uczelniane AM.

Pawlicki M., 1995 Rak: nadzieje i rozczarowania. PAN, Kraków.

Pawlicki M., et al., 1996, Leczenie nowotworów. α -medica press. Bielsko – Biała.

Pawlikowski M., 1987 Mineralizacja organizmu człowieka □ żyjącego (Mineralogia człowieka). Prace Mineralogiczne, 79.

Pawlikowski M., 1991 Mineralizacja nowotworów. W: A. Szymański Ed. Biomineralizacja i biomateriały. Warszawa PWN.

Pawlikowski M., 1993 Kryształy w organizmie człowieka. Kraków, Wydawnictwo i Drukarnia "Secesja".

Pawlikowski M., 1995 Sekrety mineralizacji tkanek. Kraków, Wydawnictwo Centrum PPGSMiE PAN.

Rocznik Statystyczny. Warszawa, Główny Urząd Statystyczny, 1980 - 1997.

Rocznik Statystyczny Rzeczypospolitej Polskiej. 1998 -2004 Główny Urząd Statystyczny, Warszawa.

Salgia R., 1998 Molecular abnormalities in lung cancer. Clinical Oncology, str. 1207-1217.

Woźniak L., et al., 2001 Nowotwory: zarys patologii onkologicznej. Łódź AM.

Watanabe Y., 2003 TNM classification for lung cancer. Ann Thorac Cardiovasc. Surg. 9(6), str. 343-50.

Yin J., 2007 The DNA repair gene XRCC1 and genetic susceptibility of lung cancer in a northeastern Chinese population. Lung Cancer, str. 153–160.