

Tytuł: ANALIZA STĘŻEŃ PIERWIASTKÓW ŚLADOWYCH W PROFILAKTYCE I LECZENIU RAKÓW

Autorzy: Lener M.^a, Marciniak W.^b, Derkacz R.^b, Baszuk P.^a, Bryśkiewicz M.^a, Jakubowska A.^a, Rogoża-Janiszewska E.^a, Malińska K.^a, Pietrzak S.^a, Białkowska K.^a, Lubiński J.^c, Jaworowska E.^c, Kładny J.^d, Grodzki T.^e, Wójcik J.^e, Wojtyś M.^e, Wiechowska-Kozłowska A.^f, Kuświk M.^a, Morawski A.^g, Falco M.^h, Szwiec M.ⁱ, Waloszczyk P.^j, Scott R.J.^k, Narod S.A.^{l,m}, Dębniak T.^a, Cybulski C.^a, Huzarski T.^{a,n}, Gronwald J.^a, Lubiński J.^{a,b}

^aKatedra Onkologii, Zakład Genetyki i Patomorfologii, Międzynarodowe Centrum Nowotworów Dziedzicznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin

^bRead-Gene S.A., ul. Alabastrowa 8, 72-003 Grzeczpana

^cKlinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny, ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin

^dKlinika Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej z Pododdziałem Chirurgii Naczyniowej, Pomorski Uniwersytet Medyczny, ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin

^eKlinika Chirurgii Klatki Piersiowej i Transplantacji, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony w Szczecinie, ul. A. Sokołowskiego 11, 70-891 Szczecin-Zdunowo

^fPracownia Endoskopii, Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, ul. Jagiellońska 44, 70-382 Szczecin

^gInstytut Technologii Chemicznej Nieorganicznej i Inżynierii Środowiska, Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny, ul. Pułaskiego 10, 70-322 Szczecin,

^hZachodniopomorskie Centrum Onkologii, Oddział Kliniczny Radioterapii, ul. Strzałowska 22, 71-730 Szczecin

ⁱKliniczny Oddział Onkologii, Szpital Uniwersytecki im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze Sp. z o.o., ul. Zyty 26, 65-046 Zielona Góra

^jZdunomed Sp. Z o.o., ul. Energetyków 2, 70-656 Szczecin

^kMedical Genetics, Hunter Medical Research Institute; Priority Research Centre for Cancer Research, Innovation and Translation, School of Biomedical Sciences and Pharmacy, Faculty of Health and Medicine, University of Newcastle; Pathology North, John Hunter Hospital, Cnr King and Auckland Streets, Newcastle NSW 2300 Australia

^lWomen's College Research Institute, Toronto, Ontario, Canada

^mDalla Lana School of Public Health, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

ⁿKatedra Genetyki Klinicznej i Patomorfologii Collegium Medicum Uniwersytet Zielonogórski, ul. Zyty 28, 65-046 Zielona Góra

Wstęp

Ośrodek Nowotworów Dziedzicznych w Szczecinie utworzono 30 lat temu w celu rozwinięcia diagnostyki, profilaktyki i leczenia nowotworów ze szczególnym uwzględnieniem aspektów genetycznych – nosicielstwa mutacji w genach wysokiego ryzyka raków.

W 1992 roku utworzono pierwszą w Polsce Onkologiczną Poradnię Genetyczną i rozpoczęto prace nad biobankiem, który liczy obecnie ponad 470 tys. osób z próbkami biologicznymi, głównie krwią oraz danymi rodowodowo-klinicznymi.

W niniejszym rozdziale podsumowujemy wyniki ponad 20-letnich badań prowadzonych w naszym Ośrodku, których celem jest optymalizacja żywienia w profilaktyce i leczeniu raków złośliwych oparta o ocenę stężeń arsenu (As), selenu (Se), cynku (Zn), miedzi (Cu), manganu (Mn), chromu (Cr), kadmu (Cd) i ołowiu (Pb) we krwi pełnej i/lub surowicy.

1. Grupy badane:

- A. Ocena ryzyka nowotworów złośliwych
 - kobiety bez wykrytej mutacji w genie *BRCA1*
 - kobiety z wykrytą mutacją w genie *BRCA1*
 - mężczyźni
- B. Przeżycia chorych z nowotworami złośliwymi
 - Rak piersi
 - Rak prostaty
 - Rak krtani
 - Rak płuca
 - Rak trzustki
 - Czerniak złośliwy

2. Zalecenia dietetyczne

- arsen
- cynk
- kadm
- selen

Charakterystyka grup badanych

Grupy badane, których analizy są podstawą poniżej opisanych wyników, zostały utworzone spośród osób, które zostały zarejestrowane w latach 2009-2020 w Ośrodku Nowotworów Dziedzicznych w Szczecinie. Każdy pacjent podpisywał świadomą zgodę na przechowywanie i wykorzystywanie materiału biologicznego w celach naukowych. Próbkę krwi i surowicy pobierano w godzinach 8-14, a pacjenci byli na czczo przez co najmniej 4 godziny przed pobraniem. Dla większości pacjentów próbka była pobrana tylko raz, ale w niektórych przypadkach również więcej razy przy okazji kolejnych wizyt. Materiał biologiczny przechowywano w -80° C do momentu oznaczenia stężenia pierwiastków. Każdy z uczestników badania wypełnił ankietę o stanie zdrowia oraz stylu życia.

1.1. Ocena ryzyka nowotworów złośliwych

1.1.A. Kobiety bez wykrytej mutacji w genie *BRCA1*

Do kohorty prospektywnej włączono 2962 zdrowe (bez zdiagnozowanego nowotworu złośliwego) kobiety. W trakcie 42 miesięcznej obserwacji u 148 kobiet zdiagnozowano nowotwór złośliwy. Charakterystykę grupy przedstawiono w poniższej tabeli.

	Chore (n=148)	Zdrowe (n=2814)
Średnia wieku (zakres)	56,46 (35-82)	53 (33-84)
Palenie papierosów		
-obecnie	40 (27,03%)	605 (21,50%)
-w przeszłości	34 (22,97%)	750 (26,65%)
-nigdy	74 (50 %)	1459 (51,84%)
Hormony		
-nie	93 (62,84%)	1467 (52,13%)
-tak	54 (36,49%)	1316 (46,77%)
-brak danych	1 (0,67%)	31 (1,1%)
Adnexektomia		
-nie	135 (91,22%)	2631 (93,50%)
-tak	9 (6,08%)	175 (6,22%)
-brak danych	4 (2,7%)	8 (0,28%)

Lokalizacje nowotworów złośliwych		
-piers	76 (51,4%)	-
-trzon macicy	12 (8,1%)	-
-jelito grube	10 (6,8%)	-
-czerniak	7 (4,7%)	-
-tarczyca	7 (7,73%)	-
-jajnik	6 (4,05%)	-
-szyjka macicy	5 (3,38%)	-
-chłoniak	5 (3,38%)	-
-pęcherz moczowy	4 (2,7%)	-
-płuca	4 (2,7%)	-
-nerka	3 (2,03%)	-
-żołądek	3 (2,03%)	-
-białaczka	2 (1,35%)	-
-szpiczak	2 (1,35%)	-
-glejak	1 (0,68%)	-
-trzustka	1 (0,68%)	-

1.1.B. Kobiety z wykrytą mutacją w genie BRCA1

Do kohorty prospektywnej włączono 1324 zdrowe (bez zdiagnozowanego nowotworu złośliwego) kobiety, u których wykryto mutację w genie *BRCA1*. Uczestniczki zostały poddane średnio 40 miesięcznej obserwacji, w trakcie której u 107 kobiet zdiagnozowano nowotwór złośliwy. Charakterystykę grupy przedstawiono w poniższej tabeli.

	Chore (n=107)	Zdrowe (n=1217)
Średnia wieku (zakres)	44,25 (26-66)	40,5 (25-69)
Palenie papierosów		
-obecnie	24 (22,43%)	254 (20,87%)
-w przeszłości	27 (25,23%)	249 (20,46%)
-nigdy	55 (51,4%)	699 (57,44%)
-brak danych	1 (0,93%)	15 (1,23%)
Hormony		
-nie	46 (43%)	603 (49,55%)
-tak	60 (56,07%)	592 (48,64%)
-brak danych	1 (0,93%)	22 (1,81%)
Adnexektomia		
-nie	52 (48,6%)	688 (56,53%)
-tak	55 (51,4%)	510 (41,92%)
-brak danych	0	19 (1,56%)
Lokalizacje nowotworów złośliwych		
-piers	80 (74,8%)	-
-jajnik	15 (14%)	-
-szyjka macicy	3 (2,8%)	-
-otrzewna	1 (0,9%)	-
-żołądek	1 (0,9%)	-
-jelito grube	1 (0,9%)	-
-białaczka	1 (0,9%)	-
-trzustka	1 (0,9%)	-
-skóra	1 (0,9%)	-
-krtań	1 (0,9%)	-
-tarczyca	1 (0,9%)	-

-pęcherz moczowy	1 (0,9%)	-
------------------	----------	---

1.1.C. Mężczyźni

Do kohorty prospektywnej włączono zdrowych (bez zdiagnozowanego nowotworu złośliwego) 2956 mężczyzn. Zostali oni poddani średnio 76 miesięcznej obserwacji, w trakcie której u 144 mężczyzn zdiagnozowano nowotwór złośliwy. Każdy z uczestników badania wypełnił ankietę o stanie zdrowia oraz stylu życia. Charakterystykę grupy prospektywnej przedstawiono w poniższej tabeli.

	Chorzy (n=144)	Zdrowi (n=2812)
Średnia wieku (zakres)	60,5 (36-76)	52 (31-87)
Palenie papierosów		
-obecnie	42 (29,17%)	829 (29,48%)
-w przeszłości	55 (38,19%)	975 (34,67%)
-nigdy	47 (32,64 %)	1008 (35,85%)
Lokalizacja nowotworu złośliwego		
- prostata	58 (40,28%)	-
- skóra	16 (11,11%)	-
- nerka	13 (9,03%)	-
- jelito	13 (9,03%)	-
- pęcherz moczowy	12 (8,33%)	-
- krew	9 (6,25%)	-
- płuca	6 (4,17%)	-
- wątroba	4 (2,78%)	-
- tarczyca	4 (2,78%)	-
- trzustka	2 (1,39%)	-
- żołądek	2 (1,39%)	-
- piers	1 (0,69%)	-
- przełyk	1 (0,69%)	-
- przysadka	1 (0,69%)	-
- ślinianki	1 (0,69%)	-
- jądra	1 (0,69%)	-

1.2. Przeżycia chorych z nowotworami złośliwymi

1.2.A. Rak piersi

Do badań włączono 538 pacjentek ze zdiagnozowanym i potwierdzonym histopatologicznie rakiem piersi. Krew została zebrana w latach 2009-2015 w momencie diagnozy raka piersi, przed rozpoczęciem leczenia. W 2020 roku zebrano informację o zgonach w trakcie obserwacji prospektywnej. Uzyskano ją z Departamentu Ewidencji Państwowych - Ministerstwa Cyfryzacji. Średni okres obserwacji dla pacjentek żyjących wyniósł 9 lat (zakres 5-12 lat). Charakterystyka grupy została przedstawiona w poniższej tabeli.

	Żyjący (n=417)	Zgony (n=121)
Średnia wieku (zakres)	55,87 (25-85)	61,07 (28-91)
Palenie papierosów		
-obecnie	89 (21,3%)	26 (21,5%)
-w przeszłości	112 (26,9%)	27 (22,3%)
-nigdy	206 (49,4%)	65 (53,7%)

-brak danych	10 (2,4%)	3 (2,5%)
Receptor estrogenowy		
-dodatni	287 (68,8%)	79 (65,3%)
-ujemny	114 (27,3%)	32 (26,4%)
-brak danych	16 (3,8%)	10 (8,26%)
Mutacja w genie BRCA1	50 (12%)	11 (9,1%)
Chemioterapia		
-tak	211 (50,6%)	65 (53,7%)
-nie	174 (41,7%)	36 (29,8%)
-brak danych	32 (7,7%)	20 (16,5%)
Radioterapia		
-tak	244 (58,5%)	56 (46,3%)
-nie	122 (29,3%)	35 (28,9%)
-brak danych	51 (12,2%)	30 (24,8%)
Tamoxifen		
-tak	282 (67,6%)	79 (65,3%)
-nie	122 (29,3%)	33 (27,3%)
-brak danych	13 (3,1%)	9 (7,4%)
Rodzaj operacji		
-mastektomia	261 (62,6%)	82 (67,8%)
-lumpektomia	131 (31,4%)	17 (14%)
-brak danych	25 (6%)	22 18,2%)

1.2.B. Rak prostaty

Do badania włączono 357 pacjentów ze zdiagnozowanym i potwierdzonym histopatologicznie rakiem prostaty. Krew została zebrana w latach 2009-2015 w momencie diagnozy raka prostaty przed rozpoczęciem leczenia. Średni okres obserwacji dla pacjentów żyjących wyniósł 5 lat.

	Żyjący (n=293)	Zgony (n=102)
Gleason		
6	85 (29%)	39 (38,2%)
7	164 (56%)	35 (34,3%)
8	20 (6,8%)	9 (8,8%)
9	17 (5,8%)	11 (10,8%)
10	2 (0,7%)	7 (6,9%)
Brak danych	5 (1,7%)	2 (1,96%)
Stopień zaawansowania klinicznego		
1-2	7 (2,7%)	4 (3,9%)
3	232 (79,2%)	45 (44,1%)
4	51 (17,4%)	53 (52%)
brak danych	2 (0,7%)	-
Radioterapia		
-tak	84 (28,7%)	24 (23,5%)
-nie	209 (71,3%)	78 (76,5%)
Chemioterapia		
-tak	3 (1%)	4 (3,9%)
-nie	290 (99%)	98 (96,1%)
Hormonoterapia		
-tak	59 (20,1%)	40 (39,2%)
-nie	234 (79,9%)	62 (60,8%)
Prostatektomia		
-tak	233 (79,5%)	33 (32,4%)

-nie	60 (20,5%)	69 (67,6%)
Orchidektomia		
-tak	8 (2,7%)	11 (10,8%)
-nie	285 (97,3%)	91 89,2%

1.2.C. Rak krtani

Do grupy włączono 315 pacjentów leczonych operacyjnie w okresie od lipca 2009 do lutego 2017 r. z powodu raka płaskonabłonkowego krtani. Pacjenci stanowili ponad 70% wszystkich pacjentów operowanych w Klinice Otolaryngologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Od wszystkich chorych zebrano informacje kliniczne dotyczące: wieku zachorowania, płci, stopnia zaawansowania klinicznego, radioterapii, chemioterapii oraz paczkołat.

	n=315	%
Wiek zachorowania (średnia, zakres)	61,1 (41-86)	
Płeć		
-kobieta	49	15,6
-mężczyzna	266	84,4
Stopień zaawansowania klinicznego		
1	72	22,8
2	42	13,3
3	70	22,2
4	131	41,6
Paczkołata (średnia, zakres)	37,11 (0-150)	
Leczenie		
-radioterapia	142	45,1
-chemioterapia	32	10,1

1.2.D. Rak płuca

Grupa badana składała się z 302 pacjentów z rozpoznaniem raka płuc. Pacjenci pochodzili z Kliniki Chirurgii Klatki Piersiowej w Szczecin – Zduńskow. Pacjenci byli hospitalizowani w okresie od lutego 2010 do Grudnia 2011. Krew została pobrana w momencie diagnozy, przed rozpoczęciem leczenia.

	n	%
Płeć		
Mężczyźni	196	64,9
Kobiety	106	35,1
Wiek, średnia (zakres)	64,2 (43-86)	-
Paczkołata, średnia (zakres)	33,2 (0-232,8)	-
Palenie papierosów		
Tak	283	93,7
Nie	19	6,3
Stopień zaawansowania klinicznego		
1	129	42,7
2	75	24,8
3	79	26,2
4	19	6,3
Radioterapia		

Tak	78	25,8
Nie	224	74,2
Chemioterapia		
Tak	105	34,8
Nie	197	65,2
Histologia		
Gruczolakorak	136	45
Rak płaskonabłonkowy	124	41,1
Rak z dużych komórek	21	7
Rak mieszany z dużych i małych komórek	5	1,7
Rak drobnokomórkowy	3	1
Inne	13	4,3

1.2.E. Rak trzustki

Do grupy badanej włączono 100 pacjentów z rakiem trzustki. Charakterystyka grupy została przedstawiona w poniższej tabeli.

	Osoby chore
Rok urodzenia (zakres)	1930-1976
Wiek w momencie pobrania, średnia (zakres)	63,4 (35-84)
Płeć	
Mężczyzna	59
Kobieta	41
Krewni pierwszego stopnia	
Z rakiem trzustki	4
Z rakiem o innej lokalizacji	43
Palenie	
Tak	27
Nie	73
Paczkołata, średnia (zakres)	28,99 (2-50)

1.2.F. Czerniak złośliwy

Do grupy włączono 375 pacjentów ze zdiagnozowanym czerniakiem złośliwym zdiagnozowanych w latach 2006-2016. Krew pacjentów została zabezpieczona, przed rozpoczęciem leczenia systemowego. Charakterystyka grupy badanej została przedstawiona w poniższej tabeli.

	Żyjący (n=344)	Zgony (n=31)
Wiek (średnia, zakres)	54,6 (21-90)	64,3 (38-86)
Płeć		
-kobieta	218 (63%)	14 (45%)
-mężczyzna	126 (37%)	17 (55%)
Stopień zaawansowania klinicznego		
2	70 (20%)	1 (3,2%)
3	145 (42%)	12 (39%)
4-5	129 (38%)	18 (58%)

2. Techniki analityczne:

2.1. Oznaczenie stężenia pierwiastków:

Badanie opiera się na analizie ilościowej danego pierwiastka we krwi bądź surowicy. Pomiary stężeń wykonywane są techniką ICP-MS, z zastosowaniem protokołu zapewniającego bardzo wysoki poziom dokładności wyników. Laboratorium jest członkiem programu zewnętrznej kontroli jakości (QMEQAS) organizowanym przez Centre du Toxicologie de Quebec.

2.2. Genotypowanie:

Dane genotypowania zostały zebrane i przeanalizowane za pomocą aparatu LightCycler 480 i programu LightCycler 480 Basic Software Version 1.5 (Roche Diagnostics). Analizy przeprowadzono przy użyciu wcześniej zaprojektowanego testu genotypowania: Genotyping Assay x40 (Applied Biosystem).

3. Wyniki

3.1. Selen

W organizmie selen działa poprzez białka, do których jest wbudowany w postaci selenocysteiny. Jako składnik selenobiałek selen odgrywa rolę enzymatyczną, jak i strukturalną [1]. Do jednych z ważniejszych funkcji selenobiałek należy udział w produkcji hormonów tarczycy, pobudzanie układu immunologicznego, oraz ochrona przed stresem oksydacyjnym [2]. Zarówno niedobór jak i nadmiar tego pierwiastka może mieć niekorzystny wpływ na organizm. Prowadzi to do m.in. do zaburzeń pracy serca, zwyrodnienia serca i wątroby, zwiększenia ryzyka choroby nadciśnieniowej, ograniczenia sprawności układu odpornościowego, zaburzenia funkcji tarczycy, zaburzenia mineralizacji kości i prawidłowego wykształcenia zębów oraz zwiększenia ryzyka chorób nowotworowych [3–7].

3.1.1. Ocena ryzyka nowotworów złośliwych

3.1.1.1. Kobiety bez mutacji w genie BRCA1

Kobiety powyżej 60 roku życia, niepalące mają istotnie 4.5-krotnie obniżone ryzyko, jeśli mają stężenie we krwi zawierające się w przedziale 94-104 µg/l. Natomiast kobiety powyżej 60 roku życia, które palą obecnie bądź paliły w przeszłości mają istotnie 3.5-krotnie obniżone ryzyko zachorowania na raka, jeśli mają stężenie selenu we krwi >110 µg/l.

Częstość występowania raków u kobiet niepalących, powyżej 60 roku życia (wybrane zakresy).

Grupa	Zakres [µg/l]	Osoby chore	Osoby zdrowe	OR	95%CI	p
I	94-104	3	114	Ref.	Ref.	Ref.
II	<94	11	93	4,5	1,2-16,6	0,02*

*wynik istotny statystycznie (p <0,05)

P.438038

Częstość występowania raków u kobiet palących, powyżej 60 roku życia (wybrane zakresy).

Grupa	Zakres [µg/l]	Osoby chore	Osoby zdrowe	OR	95%CI	p
I	>110	4	97	Ref.	Ref.	Ref.
II	<110	25	171	3,5	1,2-10,5	0,02*

*wynik istotny statystycznie (p <0,05)

P.438038

3.1.1.2. Kobiety z wykrytą mutacją w genie BRCA1

Kobiety, poniżej 50 roku życia, ze stężeniem selenu we krwi zawierającym się w przedziale 70-80 µg/l, mają tendencję do blisko 5-krotnie obniżonego ryzyka raka w porównaniu do kobiet ze stężeniami selenu poza przedstawionym przedziałem.

Częstość występowania raków w zależności od stężenia selenu we krwi wśród kobiet poniżej 50 roku życia (wybrane zakresy).

Grupa	Zakres [µg/l]	Osoby chore	Osoby zdrowe	OR	95%CI	p
I	70-80	1	56	Ref.	Ref.	Ref.
II	<70 & >80	75	904	4,6	0,6-34,1	0,1*

**wynik nieistotny statystycznie (p >0,05)* P.435603

Kobiety, powyżej 50 roku życia, ze stężeniem selenu we krwi zawierającym się w przedziale 95-120 µg/l wykazują ponad 2-krotnie obniżone ryzyko zachorowania na raka w porównaniu do kobiet ze stężeniami selenu poza przedstawionym przedziałem.

Częstość występowania raków w zależności od stężenia selenu we krwi wśród kobiet powyżej 50 roku życia (wybrane zakresy).

Grupa	Zakres [µg/l]	Osoby chore	Osoby zdrowe	OR	95%CI	p
I	95-120	13	156	Ref.	Ref.	Ref.
II	<95 & >120	20	102	2,3	1,1-4,9	0,03*

**wynik istotny statystycznie (p <0,05)* P.435603

3.1.1.3. Mężczyźni

Mężczyźni niepalący papierosów, ze stężeniem selenu we krwi zawierającym się w przedziale 100-110 µg/l wykazują blisko 4-krotnie obniżone ryzyko zachorowania na raka w porównaniu do mężczyzn ze stężeniami selenu poza tym poniżej 95 µg/l.

Częstość występowania raków w zależności od stężenia selenu we krwi wśród mężczyzn niepalących (wybrane zakresy).

Grupa	Zakres [µg/l]	Osoby chore	Osoby zdrowe	OR	95%CI	p
I	100-110	5	260	Ref.	Ref.	Ref.
II	<95	20	291	3,6	1,3-9,7	0,008*

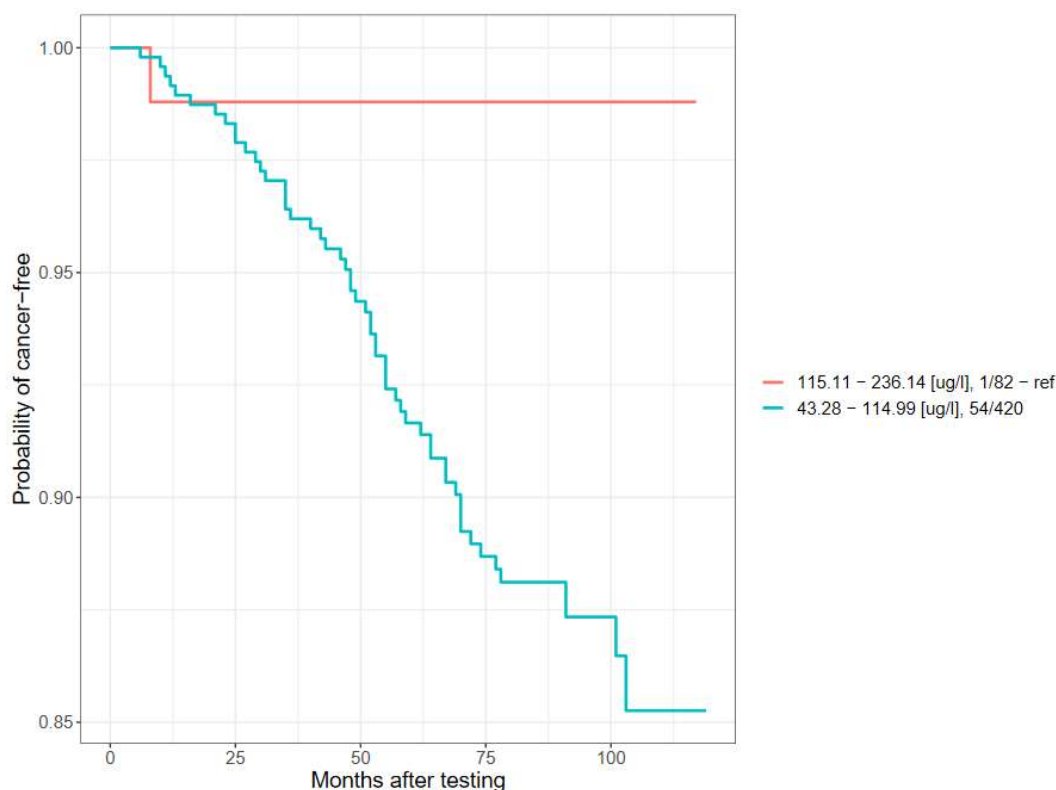
**wynik istotny statystycznie (p <0,05)* P.437898

Natomiast mężczyźni powyżej 60 roku życia oraz palący papierosy w przeszłości bądź obecnie wykazują blisko 11-krotnie zmniejszone ryzyko zachorowania na nowotwór złośliwy, w przypadku występowania stężenia selenu we krwi >115 µg/l, w porównaniu do mężczyzn ze stężeniem selenu we krwi <115 µg/l.

Częstość występowania raków w zależności od stężenia selenu we krwi wśród mężczyzn palących powyżej 60 roku życia (wybrane zakresy).

Grupa	Zakres [µg/l]	Osoby chore	Osoby zdrowe	OR	95%CI	p
I	<115	1	83	Ref.	Ref.	Ref.
II	≥115	56	427	10,9	1,5-79,8	0,0013*

Poniżej przedstawiono krzywą Kaplana-Meier'a dla powyższej korelacji.



Probability of cancer-free – prawdopodobieństwo niezachorowania na raka

Months after testing – czas obserwacji w miesiącach

3.1.2. Przeżycia chorych z nowotworami

3.1.2.1. Rak piersi

Kobiety z rakiem piersi mają istotnie większą szansę na 10-letnie przeżycie, jeśli ich stężenie selenu w surowicy wynosi $>94,7$ µg/l. Kobiety ze stężeniem selenu w surowicy <70 µg/l mają ponad 25-krotnie zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu z podgrupą o stężeniu selenu w surowicy 95-102,5 µg/l.

Częstość zgonów w zależności od stężenia selenu w surowicy u kobiet z rakiem piersi w ciągu 10 lat od rozpoznania (ćwiartki).

Ćwiartki	Zakres [µg/l]	Żyjący	Zgony	HR	95%CI	p
I	52,1-76,7	89	46	2,35	1,12-4,55	0,01*
II	76,8-85,1	105	29	1,52	0,76-3,02	0,23
III	85,2-94,6	105	29	1,95	1,01-3,76	0,047*
IV	94,7-171,5	118	17	Ref.	Ref.	Ref.

*wynik istotny statystycznie ($p < 0,05$)

Częstość zgonów w zależności od stężenia selenu w surowicy u kobiet z rakiem piersi w ciągu 10 lat od rozpoznania (zakresy).

Ćwiartki	Zakres [µg/l]	Żyjący	Zgony	OR	95%CI	p
I	< 70	32	28	Ref.	Ref.	Ref.

II	95-102,5	62	2	27,1	6,7-121,2	<0,0001*
----	----------	----	---	------	-----------	----------

*wynik istotny statystycznie ($p < 0,05$)

Powyższe wyniki stanowią część publikacji Szwiec M et al., *Serum Selenium Level Predicts 10-Years Survival after Breast Cancer*; *Nutrients* **2021**, 13(3), 953. [8]

3.1.2.2. Rak prostaty

Mężczyźni z rakiem prostaty oraz stężeniem selenu w surowicy w zakresie 85-105 $\mu\text{g/l}$ wykazują istotnie ponad 8-krotnie zmniejszone ryzyko zgonu w stosunku do podgrupy ze stężeniem selenu w surowicy poniżej 70 $\mu\text{g/l}$.

Częstość zgonów w zależności od stężenia selenu w surowicy u mężczyzn z rakiem prostaty w ciągu 5 lat od rozpoznania (wybrane zakresy).

Grupa	Zakres [$\mu\text{g/l}$]	Żyjący	Zgony	OR	95%CI	p
I	≤ 70	61	33	8,6	3,4-21,7	<0,0001*
II	85-105	95	6	Ref.	Ref.	Ref.

*wynik istotny statystycznie ($p < 0,05$)

P.437046

3.1.2.3. Rak płuca

Zaobserwowano, że większe szanse na dłuższe przeżycie po diagnozie raka płuca mają osoby, u których stężenie selenu w surowicy wynosi $>67,4 \mu\text{g/l}$ w porównaniu do osób o niskim stężeniu tego pierwiastka w surowicy ($<55,1 \mu\text{g/l}$).

Częstość zgonów w zależności od stężenia selenu w surowicy u pacjentów z rakiem płuca w I stopniu zaawansowania w ciągu 3 lat od rozpoznania (tertyle).

Tertyle	Zakres [$\mu\text{g/l}$]	Żyjący	Zgony	OR	95%CI	p
I	33,46-57,91	30	13	2,73	1,21-6,11	0,01*
II	57,92-68,86	33	9	1,88	0,83-4,28	0,13
III	69,29-108,27	37	7	Ref.	Ref.	Ref.

*wynik istotny statystycznie ($p < 0,05$)

Powyższe wyniki stanowią część publikacji Pietrzak S. et al., *Influence of the selenium level on overall survival in lung cancer*, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* **2019**, 56:46-51. [9]

3.1.2.4. Rak trzustki

Pacjenci ze zdiagnozowanym rakiem trzustki mają 3-krotnie większą szansę na 6-miesięczne przeżycie, jeśli ich stężenie selenu w surowicy jest $\geq 63,67 \mu\text{g/l}$ w porównaniu do pacjentów ze stężeniem selenu poniżej tej wartości.

Częstość zgonów w zależności od stężenia selenu w surowicy u pacjentów z rakiem trzustki w ciągu 6 miesięcy od rozpoznania (wybrane zakresy).

Grupa	Zakres [$\mu\text{g/l}$]	Żyjący	Zgony	OR	95%CI	p
I	$< 63,67$	24	33	0,4	0,1-0,97	0,03*
II	$\geq 63,67$	22	11	Ref.	Ref.	Ref.

Powyższe wyniki stanowią część publikacji Lener M. et al., *Serum concentration of Selenium and Copper in Patients Diagnosed with Pancreatic Cancer*, *Cancer Res Treat.*, **2016**, 48(3):1056-1064. [10]

3.1.2.5. Czerniak złośliwy

Pacjenci ze zdiagnozowanym czerniakiem złośliwym mają istotnie większą szansę na 10-letnie przeżycie, jeśli ich stężenie selenu w surowicy jest wyższe niż 96 µg/l. Pacjenci ze stężeniem selenu w surowicy <76 µg/l mają blisko 6-krotnie zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu z podgrupą o stężeniu selenu w surowicy >96 µg/l.

Częstość zgonów w zależności od stężenia selenu w surowicy u pacjentów z czerniakiem złośliwym w ciągu 10 lat od rozpoznania (ćwiartki).

Ćwiartki	Zakres [µg/l]	Żyjący	Zgony	HR	95%CI	p
I	56,7-76,2	78	16	5,83	1,32-25,8	0,02*
II	76,4-85,01	86	7	3,37	0,7-16,3	0,13
III	85,15-96,06	88	6	3,34	0,67-16,7	0,14
IV	96,15-168	92	2	Ref.	Ref.	Ref.

*wynik istotny statystycznie (p <0,05)

P.438563

Powyższe wyniki stanowią przedmiot publikacji Rogoża-Janiszewska E. et al., *Serum selenium level and the 10-year survival after melanoma, Biomedicines, 2021.* [11]

3.2. Arsen

Arsen i jego związki są jednymi z najbardziej rozpoznawalnych trucizn. Według klasyfikacji międzynarodowej agencji do badań nad rakiem (IARC, ang. International Agency for Cancer Research) arsen i jego związki zostały określone jako bezwzględne ludzkie karcynogeny - grupa 1 [12]. Różnorodność objawów klinicznych wywołanych inhalacją związkami arsenu lub jego spożyciem jest bardzo duża. W zależności od stężenia, czasu ekspozycji i drogi zaabsorbowania skutki oddziaływania arsenu z tkankami są od stosunkowo niegroźnych na przykład hipopigmentacji, po zagrażające życiu nowotwory (WHO). W świetle istniejących danych literaturowych można stwierdzić, że nie tylko wysokie, ale i nieznacznie podwyższone stężenia arsenu mogą być przyczyną raków, zwłaszcza u kobiet.

3.2.1. Ocena ryzyka nowotworów złośliwych

3.2.1.1. Kobiety bez mutacji w genie BRCA1

Kobiety ze stężeniem arsenu we krwi poniżej 0,6 µg/l wykazują istotne blisko 5-krotnie obniżone ryzyko rozwoju raków zwłaszcza raków piersi w porównaniu do kobiet ze stężeniem arsenu powyżej 0,6 µg/l (OR=4,7; p=0,0004; 95%CI:1,9-11,7).

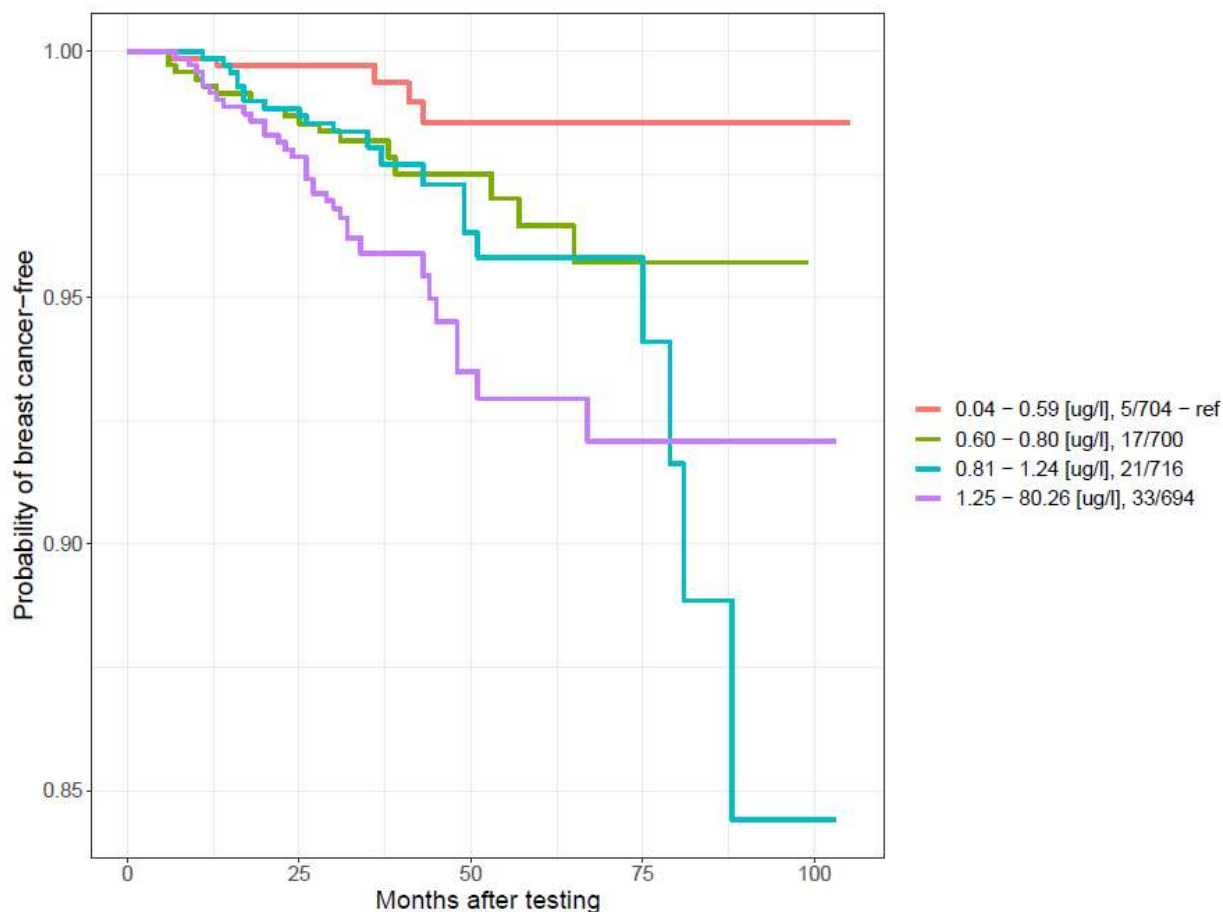
Częstość występowania raków piersi w zależności od stężenia arsenu we krwi (wybrane zakresy)

Grupa	Zakres stężeń µg/l	Osoby chore	Osoby zdrowe	OR	95%CI	p
I	<0,6	5	735	Ref.	Ref.	Ref.
II	0,6-0,81	18	723	3,7	1,4-10	0,01*
III	0,82-1,25	21	719	4,3	1,6-11-5	0,002*
IV	>1,25	32	709	6,6	2,6-17,1	<0,0001*
Wybrane zakresy						
I	<0,6	5	735	Ref.	Ref.	Ref.
II	≥0,6	71	2222	4,7	1,9-11,7	0,0004*

*wynik istotny statystycznie (p <0,05)

P.425602

Poniżej przedstawiono krzywą dla powyższej korelacji.



Probability of cancer-free – prawdopodobieństwo niezachorowania na raka
 Months after testing – czas obserwacji w miesiącach

Powyższe wyniki stanowią przedmiot publikacji Marciniak W. et al., *Blood arsenic levels and the risk of familial breast cancer in Poland, Int J Cancer, 2020, 146 (10): 2721-2727.* [13]

3.2.1.2. Kobiety z wykrytą mutacją w genie BRCA1

Kobiety ze stężeniem arsenu we krwi poniżej 0,85 µg/l wykazują istotnie około 2-krotnie obniżone ryzyko rozwoju raka w porównaniu do kobiet ze stężeniem arsenu powyżej 0,85 µg/l (OR=2.55; p=0,0006; 95%CI:1,47-4,43).

Częstość występowania nowotworów w zależności od stężenia arsenu we krwi.

Grupa	Zakres stężeń µg/l	Osoby chore	Osoby zdrowe	OR	95%CI	p
I	<0,85	18	513	Ref.	Ref.	Ref.
II	>0,85	49	548	2,55	1,47-4,43	0,0006*

*wynik istotny statystycznie (p <0,05)

Powyższe wyniki stanowią część publikacji Marciniak W. et al., *Blood Arsenic Levels as a Marker of Breast Cancer Risk among BRCA1 Carriers, Cancers 2021, 13(13), 3345.* [14]

3.2.1.3. Mężczyźni

Wśród mężczyzn, u których stężenie arsenu we krwi wynosi pomiędzy 0,7 a 1,14 µg/l wykazano blisko 5-krotnie obniżone ryzyko zachorowania na raka.

Częstość występowania raków u mężczyzn w zależności od stężenia arsenu we krwi (wybrane zakresy)

Grupa	Zakres [µg/l]	Osoby chore	Osoby zdrowe	OR	95%CI	p
I	0,7-1,14	28	788	Ref.	Ref.	Ref.
II	<0,7 & > 1,14	116	2003	4,8	1,1-2,5	0,03*

*wynik istotny statystycznie (p <0,05) P.437896

3.2.2. Przeżycia chorych z rakami

3.2.2.1. Rak prostaty

Mężczyźni ze stężeniem arsenu w surowicy w zakresie 0,7-1,0 µg/l wykazują istotnie ponad 3-krotnie zmniejszone ryzyko zgonu w stosunku do podgrupy ze stężeniem arsenu w surowicy <0,7 µg/l.

Częstość zgonów w zależności od stężenia arsenu w surowicy u mężczyzn z rakiem prostaty w ciągu 5 lat od rozpoznania (wybrane zakresy).

Grupa	Zakres [µg/l]	Zgony	Żyjący	OR	95%CI	p
I	<0,7	22	50	3,18	1,63-6,22	0,0009*
II	0,7-1,0	22	159	Ref.	Ref.	Ref.
III	>1,0	21	83	1,83	0,95-3,52	0,085

*wynik istotny statystycznie (p <0,05) P.437046

3.3. Kadm

Według IARC kadm i jego związki zostały określone jako bezwzględne ludzkie karcynogeny - grupa 1 [12]. Niekorzystne działanie kadmu i jego związków może prowadzić do chorób nerek, sercowo-naczyniowych, nadciśnienia, anemii, uszkodzeń wątroby, zaburzeń funkcjonowania narządów płciowych, zaburzeń układu immunologicznego, niedoborów żelaza, miedzi i cynku, a także rozwinięcia choroby nowotworowej [15]. Liczne prace opisują zwiększone stężenia kadmu w materiale biologicznym osób, które zachorowały na raki prostaty [16,17], nerki [18], pęcherza moczowego [19,20], trzustki [20, 21] i piersi [22, 23].

W literaturze wymienia się trzy główne źródła kadmu: dieta, palenie tytoniu oraz ekspozycja zawodowa [25]. Stężenie kadmu w produktach spożywczych jest silnie zależne od zawartości tego pierwiastka w środowisku – powietrzu, glebie oraz wodzie [25]. Stężenie kadmu we krwi jest mocno skorelowane z paleniem wyrobów tytoniowych. U osób niepalących stężenie Cd jest niższe w porównaniu do palaczy [26]. Grupę zawodową bardziej narażoną na działanie kadmu stanowią pracownicy przemysłu cynkowego, stalowego i miedziowego oraz przy produkcji baterii niklo-kadmowych, ogniw słonecznych i biżuterii [27].

3.3.1. Ocena ryzyka nowotworów złośliwych

3.3.1.1. Kobiety bez mutacji w genie BRCA1

Poniższa tabela przedstawia rozkład osób badanych w wybranym przez nas zakresie. Ryzyko zachorowania na raka jest ponad 8-krotnie zmniejszone wśród kobiet, których stężenie znajduje się w zakresie 0,28-0,33 µg/l.

Częstość występowania raków w zależności od stężenia kadmu we krwi u kobiet nie palących powyżej 50 roku życia (wybrany zakres)

Grupa	Zakres [µg/l]	Osoby	Osoby	OR	95%CI	p
-------	---------------	-------	-------	----	-------	---

		chore	zdrowe			
I	0,28-0,33	1	126	Ref.	Ref.	Ref.
II	<0,28 & >0,33	44	665	8,34	1,1-61,1	0,009*

*wynik istotny statystycznie ($p < 0,05$)

P.437608

3.3.1.2. Kobiety z wykrytą mutacją w genie BRCA1

U kobiet poniżej 51 roku życia ze stężeniem kadmu we krwi $\leq 0,32$ $\mu\text{g/l}$ ryzyko zmniejszone jest ponad 8-krotnie w porównaniu do kobiet z wyższym poziomem kadmu.

Częstość występowania raków w zależności od stężenia kadmu we krwi u kobiet poniżej 51 roku życia (wybrany zakres)

Grupa	Zakres [$\mu\text{g/l}$]	Osoby chore	Osoby zdrowe	OR	95%CI	p
I	$\leq 0,32$	1	92	Ref.	Ref.	Ref.
II	$> 0,32$	22	244	8,30	1,1-62,46	0,013*

*wynik istotny statystycznie ($p < 0,05$)

PAT.237085

Powyższe wyniki stanowią przedmiot publikacji przesłanej do druku Derkacz R. et al., *Blood Cadmium Level and the Risk of Cancer in Women with BRCA1 Mutations, Cancers, 2021.* [28]

3.3.1.3. Mężczyźni

Mężczyźni, którzy nigdy nie palili papierosów, u których stężenie kadmu we krwi wynosi $< 0,14$ $\mu\text{g/l}$ mają blisko 6-krotnie obniżone ryzyko zachorowania na raka w stosunku do mężczyzn ze stężeniem kadmu we krwi $> 0,28$ $\mu\text{g/l}$.

Częstość występowania raków w zależności od stężenia kadmu we krwi u mężczyzn niepalących papierosów (ćwiartki)

Ćwiartka	Zakres [$\mu\text{g/l}$]	Osoby chore	Osoby zdrowe	OR	95%CI	p
I	0,03-0,14	4	260	Ref.	Ref.	Ref.
II	0,14-0,21	7	257	1,77	0,51-6,12	0,54
III	0,21-0,28	15	249	3,92	1,28-11,96	0,02
IV	0,28-2,34	21	242	5,64	1,91-16,67	0,0004*

*wynik istotny statystycznie ($p < 0,05$)

P.437897

3.4. Cynk

Cynk jest pierwiastkiem niezbędnym dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. Pełni funkcję ochronną przed wolnymi rodnikami, między innymi wchodząc w skład dysmutazy ponadtlenkowej (SOD2). Zaangażowany jest również w procesy immunologiczne, warunkuje prawidłową funkcję skóry czy też błon śluzowych. Bierze udział w magazynowaniu i wydzielaniu insuliny z trzustki, utrzymuje równowagę jonową innych mikroelementów, w tym seleniu, magnezu czy miedzi, a także spełnia rolę detoksykacyjną w stosunku do metali ciężkich [29]. Niedobór tego pierwiastka prowadzi do poważnych zaburzeń takich jak: niedobory immunologiczne, zapalenia (m.in. SARS-Cov-2), nieprawidłowe gojenie ran, obniżenie płodności czy też problemy ze wzrokiem [27, 28].

Zaobserwowano, że poziom cynku ulega zmianom w komórkach nowotworowych [31]. Prawidłowe komórki nabłonkowe prostaty akumulują cynk, zaś w komórkach rakowych poziom tego pierwiastka jest znacząco obniżony [32]. Uważa się, że cynk ma działanie przeciwnowotworowe hamując wzrost komórek nowotworowych i aktywując apoptozę. Znane są badania oceniające związek między stężeniem cynku a ryzykiem raków, ich wyniki są jednak rozbieżne. Niektóre z tych badań mówią, iż stężenie cynku w surowicy jest wyższe u osób z nowotworem [33–35], natomiast inne, że poziom ten jest niższy [36]. Wyniki przeprowadzonych do tej pory badań sugerują również, że odpowiednia ilość cynku w diecie działa chemoprewencyjnie. Osoby, których dieta jest bogata w cynk wykazują

niższe ryzyko raka płuc niż osoby stosujące dietę ubogocynkową (OR 0,71; 95% CI 0,5-0,99) [37]. Również ryzyko raka jelita grubego i odbytu jest niższe przy stosowaniu diety bogatocynkowej (RR 0,86; 95% CI 0,73-1,02) [38]. Natomiast suplementacja cynkiem w bardzo wysokich dawkach powyżej 100 mg/dzień (zalecane dzienne spożycie cynku wynosi 8 mg/dzień dla kobiet a 12 mg/dzień dla mężczyzn) odnosi odwrotny efekt, znacząco zwiększając ryzyko wystąpienia raka prostaty (RR 2,29; 95% CI 1,06 – 4,95, p=0,03) [39]. Poniżej przedstawiono wyniki badań przeprowadzonych w naszym Ośrodku.

3.4.1. Ocena ryzyka nowotworów złośliwych

3.4.1.1. Kobiety bez mutacji w genie BRCA1

Kobiety niepalące, powyżej 50 roku życia ze stężeniem cynku we krwi w przedziale 5600-6100 µg/l mają 6.5-krotnie obniżone ryzyko zachorowania na raka w stosunku do kobiet ze stężeniem cynku poniżej 5600 µg/l, a 3.5-krotnie obniżone ryzyko w porównaniu do kobiet ze stężeniem cynku powyżej 6100 µg/l.

Częstość występowania raków w zależności od stężenia cynku we krwi u kobiet niepalących powyżej 50 roku życia

Grupa	Zakres [µg/l]	Osoby chore	Osoby zdrowe	OR	95%CI	p
I	<5600	20	198	6,5	1-89-22,12	0,0008*
II	5600-6100	3	192	Ref.	Ref.	Ref.
III	>6100	22	399	3,5	1,04-11,94	0,029

*wynik istotny statystycznie (p <0,05)

P.437571

3.4.1.2. Kobiety z wykrytą mutacją w genie BRCA1

Kobiety z mutacją w genie BRCA1, które nie paliły papierosów mają prawie 3-krotnie obniżone ryzyko zachorowania na raka, jeśli ich poziom cynku znajduje się w zakresie 6000-6700 µg/l. Takiej korelacji nie można stwierdzić wśród osób palących papierosy.

Częstość występowania raków w zależności od stężenia cynku we krwi u kobiet będących nosicielkami mutacji w genie BRCA1, które nie paliły papierosów (wybrane zakresy)

Grupa	Zakres [µg/l]	Osoby chore	Osoby zdrowe	OR	95%CI	p
I	6000-6700	8	218	Ref.	Ref.	Ref.
II	<6000&>6700	49	481	2,8	1,3-6,0	0,006*

*wynik istotny statystycznie (p <0,05)

P.425603

3.4.1.3. Mężczyźni

Mężczyźni, którzy nie palili papierosów mają blisko 4-krotnie obniżone ryzyko zachorowania na raka, jeśli ich stężenie cynku we krwi zawiera się w przedziale 5600-6350 µg/l.

Częstość występowania raków w zależności od stężenia cynku we krwi u mężczyzn niepalących (wybrane zakresy)

Ćwiartka	Zakres [µg/l]	Osoby chore	Osoby zdrowe	OR	95%CI	p
I	5600-6350	5	318	Ref.	Ref.	Ref.
II	<5600&>6350	41	687	3,8	1,5-9,7	0,0018*

*wynik istotny statystycznie (p <0,05)

P.437894

3.4.2. Przeżycia chorych z rakami

3.4.2.1. Rak piersi

Kobiety ze zdiagnozowanym rakiem piersi oraz stężeniem cynku w surowicy >1000 µg/l wykazują blisko 6-krotnie zmniejszone ryzyko zgonu w porównaniu do kobiet, u których to stężenie wynosi <700 µg/l.

Tabela pokazuje częstość zgonów w zależności od stężenia cynku w surowicy u kobiet z rakiem piersi (n=538).

Częstość zgonów w zależności od stężenia cynku w surowicy u kobiet z rakiem piersi w ciągu 10 lat od rozpoznania (wybrane zakresy)

Grupa	Zakres [µg/l]	Żyjący	Zgony	OR	95%CI	p
I	≤700	33	25	5,68	2,09-15,42	0,0003*
II	700-850	181	54	2,24	0,91-5,53	0,088
III	851-1000	158	36	1,71	0,68-4,31	0,30
IV	≥1000	45	6	Ref.	Ref.	Ref.

*wynik istotny statystycznie (p < 0,05)

P.434767

3.4.2.2. Rak prostaty

Mężczyźni ze zdiagnozowanym rakiem prostaty, u których stężenie cynku w surowicy zawiera się w przedziale >930 µg/l wykazują prawie 8.5-krotnie zmniejszone ryzyko zgonu w stosunku do mężczyzn, u których stężenie to wynosi <760 µg/l.

Częstość zgonów w zależności od stężenia cynku w surowicy u mężczyzn z rakiem prostaty w ciągu 5 lat od rozpoznania (ćwiartki)

Grupa	Zakres [µg/l]	Żyjący	Zgony	OR	95%CI	p
I	≤760,38	56	34	8,4	3,31-21,33	<0,0001*
II	760,39-839,63	75	14	2,58	0,94-7,06	0,095
III	839,64-931,72	78	11	1,95	0,69-5,53	0,31
IV	≥931,73	83	6	Ref.	Ref.	Ref.

*wynik istotny statystycznie (p < 0,05)

P.437046

Wśród mężczyzn ze zdiagnozowanym rakiem prostaty, u których stężenie cynku w surowicy zawiera się w przedziale 1000-1200 µg/l zaobserwowano blisko 4-krotnie zmniejszone ryzyko zgonu, w stosunku do mężczyzn, u których stężenie cynku jest niższe niż 900 µg/l.

Częstość zgonów w zależności od stężenia cynku w surowicy u mężczyzn z rakiem prostaty ciągu 5 lat od rozpoznania (wybrane zakresy)

Grupa	Zakres [µg/l]	Żyjący	Zgony	OR	95%CI	p
I	<900	180	54	3,7	1,09-12,48	0,03*
II	1000-1200	37	3	Ref.	Ref.	Ref.

*wynik istotny statystycznie (p < 0,05)

P.437046

Powyższe wyniki stanowią przedmiot zgłoszenia patentowego nr P.437046

3.4.2.3. Rak krtani

Wśród osób z rakiem krtani ponad 2-krotnie zmniejszone ryzyko zgonu miały osoby chore ze stężeniem cynku powyżej 688 µg/l w surowicy w porównaniu do osób ze stężeniem <580 µg/l.

Częstość zgonów w zależności od stężenia cynku w surowicy u pacjentów z rakiem krtani w ciągu 5 lat od rozpoznania (tercyle)

Grupa	Zakres [µg/l]	Żyjący	Zgony	OR	95%CI	p
I	357,76-580,38	52	52	2,45	1,4-4,4	<0,01*
II	584,46-688,89	67	37	1,35	0,8-2,4	0,31
III	688,94-1317,87	76	31	Ref.	Ref.	Ref.

*wynik istotny statystycznie (p <0,05)

P.427370

Powyższe wyniki stanowią przedmiot publikacji Lubiński J. et al., *Survival of Laryngeal Cancer Patients Depending on Zinc Serum Level and Oxidative Stress Genotypes*, *Biomolecules* **2021**, *11*, 865. [40]

3.5. Miedź

Miedź pełni swoje różne funkcje w strukturze białek oraz jako katalizator dzięki zdolności do zmian stopnia utlenienia i redukcji i występuje w stanie utlenionym (Cu²⁺) lub zredukowanym (Cu⁺). Jony miedziowe mogą uczestniczyć w szerokim spektrum interakcji z białkami, umożliwiając powstawanie złożonych struktur oraz pośrednicząc w skomplikowanych reakcjach biochemicznych [41,42]. Miedź, podobnie jak inne pierwiastki śladowe, jest z jednej strony niezbędna dla organizmu, z drugiej jednak strony jest bardzo niebezpieczna. Generalnie jednak stany, które charakteryzują się ogólnym lub komórkowo-specyficznym nagromadzeniem miedzi zdarzają się rzadko i najczęściej występują w wyniku określonych zaburzeń o podłożu genetycznym [43].

3.5.1. Ocena ryzyka nowotworów złośliwych

3.5.1.1. Kobiety bez mutacji w genie BRCA1

Kobiety niepalące, w wieku poniżej 50 roku życia ze stężeniem miedzi we krwi pomiędzy 850-1000 µg/l mają niemal 3-krotnie zmniejszone ryzyko zachorowania na raka.

Częstość występowania raków u kobiet niepalących poniżej 50 roku życia, u których nie stwierdzono mutacji w genie BRCA1 (wybrane zakresy).

Grupa	Zakres [µg/l]	Osoby chore	Osoby zdrowe	OR	95%CI	p
I	850-1000	16	493	Ref.	Ref.	Ref.
II	<850	13	156	2,6	1,2-5,5	0,02*

*wynik istotny statystycznie (p <0,05)

P.438572

3.5.1.2. Mężczyźni

U mężczyzn niepalących, poniżej 50 roku życia ryzyko zachorowania na raka jest do ponad 4-krotnie obniżone, jeśli stężenie miedzi we krwi jest niższe niż 800 µg/l.

Częstość występowania raków u mężczyzn niepalących poniżej 50 roku życia (wybrane zakresy).

Grupa	Zakres [µg/l]	Osoby chore	Osoby zdrowe	OR	95%CI	p
I	< 800	2	364	Ref.	Ref.	Ref.
II	800-1000	9	356	4,6	0,99-21,5	0,04*

*wynik istotny statystycznie (p <0,05)

P.437895

3.5.2. Przeżycia chorych z rakami

3.5.2.1. Rak prostaty

Mężczyźni z rakiem prostaty oraz stężeniem miedzi w surowicy poniżej 900 µg/l wykazują istotnie blisko 10-krotnie zmniejszone ryzyko zgonu w stosunku do podgrupy ze stężeniem cynku w surowicy powyżej 1200 µg/l.

Częstość zgonów w zależności od stężenia miedzi w surowicy u mężczyzn z rakiem prostaty w ciągu 5 lat od rozpoznania. (wybrane zakresy).

Grupa	Zakres [µg/l]	Żyjący	Zgony	OR	95%CI	p
I	≤900	48	3	Ref.	Ref.	Ref.
III	>1200	55	36	10,4	3,03-36,2	<0,0001*

*wynik istotny statystycznie (p <0,05)

P.436999

3.6. Ołów

Zanieczyszczenie środowiska ołowiem stanowi nieustający problem dla rozwijających się społeczeństw. Toksyczne działanie ołowiu dotyczy głównie jego wpływu na układ krwiotwórczy [44], obwodowy i ośrodkowy układ nerwowy [45] oraz przewód pokarmowy [46]. Ze względu na wszechobecność ołowiu, praktycznie każdy człowiek narażony jest na kontakt z tym pierwiastkiem. Toksyczność ołowiu prowadzi między innymi do zmiany aktywności wielu enzymów oraz zaburzeń funkcji wolnych i strukturalnych białek w komórce [47]. Wiele badań sugeruje, że ważnym molekularnym mechanizmem toksyczności ołowiu jest jego udział w powstawaniu wolnych rodników tlenowych, które odgrywają dużą rolę w powstawaniu uszkodzeń wewnątrzkomórkowych oraz w patogenezie wielu schorzeń, w tym nowotworów złośliwych[48]. Według klasyfikacji karcynogenów IARC, ołów i jego związki należą do grupy 2a i 2b tj. potencjalnie karcynogennych [12].

3.6.1. Ocena ryzyka nowotworów złośliwych

3.6.1.1. Kobiety bez mutacji w genie BRCA1

Kobiety, ze stężeniem ołowiu we krwi ≤ 7,5 µg/l, wykazują istotnie ponad 3-krotnie zmniejszone ryzyko rozwoju raka.

Częstość występowania nowotworów w zależności od stężenia ołowiu u kobiet. (wybrane zakresy).

Grupa	Zakres [µg/l]	Osoby chore	Osoby zdrowe	OR	95%CI	p
I	≤7,5	5	319	Ref.	Ref.	Ref.
II	>7,5	140	2481	3,6	1,5-8,9	0,004*

*wynik istotny statystycznie (p <0,05)

P.438655

3.6.1.2. Kobiety z wykrytą mutacją w genie BRCA1

Kobiety, ze stężeniem ołowiu we krwi ≤8 µg/l, wykazują istotnie 3-krotnie zmniejszone ryzyko rozwoju raka.

Częstość występowania nowotworów w zależności od stężenia ołowiu u kobiet. (wybrane zakresy).

Grupa	Zakres [µg/l]	Osoby chore	Osoby zdrowe	OR	95%CI	p
I	≤8	8	217	Ref.	Ref.	Ref.
II	>8	87	812	2,9	1,4-6,1	0,002*

*wynik istotny statystycznie (p <0,05)

P.433150

3.6.1.3. Mężczyźni

Mężczyźni poniżej 60 roku życia, niepalący wykazują blisko 8-krotnie obniżone ryzyko zachorowania, jeśli ich stężenie ołowiu jest niższe niż 13,5 µg/l.

Częstość występowania nowotworów w zależności od stężenia ołowiu u mężczyzn niepalących poniżej 60 roku życia (wybrane zakresy).

Grupa	Zakres [$\mu\text{g/l}$]	Osoby chore	Osoby zdrowe	OR	95%CI	p
I	<13,5	1	217	Ref.	Ref.	Ref.
II	>13,5	16	447	7,8	1,02-59,0	0,017

*wynik istotny statystycznie ($p < 0,05$)

P.437899

3.7. Mangan

Mangan (Mn) jest niezbędnym składnikiem odżywczym biorącym udział w prawidłowym funkcjonowaniu układu odpornościowego, regulacji poziomu cukru we krwi i energii komórkowej, rozmnażania, trawienia, wzrostu kości, krzepnięcia krwi i homeostazy oraz obrony przed reaktywnymi formami tlenu. Funkcje pełnione przez metaloproteiny manganu obejmują oksydoreduktazy, transferazy, hydrolazy, liazy, izomerazy oraz ligazy [49]. Mn działa jako kofaktor dla różnych enzymów, w tym arginazy, syntetazy glutaminy (GS), karboksylazy pirogronianowej i dysmutazy ponadtlenkowej Mn (Mn-SOD) [50]. Mn ma tendencję do odkładania się w wątrobie, trzustce, kościach oraz mózgu [50].

W literaturze można znaleźć badania opisujące korelację pomiędzy stężeniem Mn w surowicy a ryzykiem raka piersi oraz jelita grubego. Opublikowane badania mają jednak charakter retrospektywny co powoduje, że nie są one wiarygodne dla stwierdzenia, że mangan jest markerem ryzyka zachorowania na raka. W naszym Ośrodku oceniliśmy korelację pomiędzy stężeniem manganu a przeżyciami kobiet z rakiem piersi.

3.7.1. Przeżycia chorych z nowotworami złośliwymi

3.7.1.1. Rak piersi

Kobiety ze zdiagnozowanym rakiem piersi, u których stężenie manganu w surowicy zawiera się w przedziale 1-10 $\mu\text{g/l}$, wykazują istotnie ponad 1.5-krotnie zmniejszone ryzyko zgonu w odniesieniu do pozostałych kobiet.

Częstość zgonów w zależności od stężenia manganu w surowicy u kobiet z rakiem piersi w ciągu 10 lat od rozpoznania (wybrane zakresy).

Grupa	Zakres $\mu\text{g/l}$	Żyjący	Zgony	HR	95%CI	p
I	1,0-10,0	197	49	Ref.	Ref.	Ref.
II	<1 & > 10	204	87	1,55	1,09-2,20	0,01*

*wynik istotny statystycznie ($p < 0,05$)

P.438040

3.8. Chrom

Chrom (Cr) należy do pierwiastków szeroko rozpowszechnionych w skorupie ziemskiej. Pierwiastek ten w niewielkich ilościach jest niezbędny dla prawidłowego funkcjonowania organizmu pełniąc rolę w przemianach metabolicznych glukozy, niektórych białek i tłuszczów [51–53]. Zwiększone dawki chromu mogą mieć silne działanie toksyczne, wpływając destrukcyjnie na wątrobę, nerki i układ krwiotwórczy oraz powodując nowotwory [49, 52, 53]. Stwierdzono, że Cr(VI) wykazuje silne działanie mutagenne. Wyniki badań asocjacyjnych wskazują na związek pomiędzy stężeniem chromu we krwi oraz ryzykiem nowotworów w obrębie głowy, szyi i jamy ustnej.

W naszym Ośrodku wykonano pracę nad korelacją pomiędzy stężeniem chromu w surowicy a przeżyciem kobiet ze zdiagnozowanym rakiem piersi.

3.8.1. Przeżycia chorych z nowotworami złośliwymi

3.8.1.1. Rak piersi

Kobiety ze zdiagnozowanym rakiem piersi, u których stężenie chromu w surowicy zawiera się w przedziale 0,20-3,5 µg/l, wykazują istotnie blisko 2-krotnie zmniejszone ryzyko zgonu.

Częstość zgonów w zależności od stężenia chromu w surowicy u kobiet z rakiem piersi w ciągu 10 lat od rozpoznania (wybrane zakresy).

Grupa	Zakres µg/l	Żyjący	Zgony	HR	95%CI	p
I	0,20-3,5	202	54	Ref.	Ref.	Ref.
II	<0,20 & > 3,5	199	82	1,8	1,28-2,54	0,0002*

*wynik istotny statystycznie ($p < 0,05$)

P.438042

Kobiety palące papierosy, u których zdiagnozowano nowotwór złośliwy piersi, wykazują istotnie blisko 4.5-krotnie zmniejszone ryzyko zgonu, jeśli ich stężenie chromu w surowicy jest wyższe niż 0,5 µg/l.

Częstość zgonów w zależności od stężenia chromu w surowicy u kobiet palących z rakiem piersi w ciągu 10 lat od rozpoznania (wybrane zakresy).

Grupa	Zakres µg/l	Żyjący	Zgony	HR	95%CI	p
I	<0,5	157	56	4,46	1,39-14,26	0,01*
II	≥0,5	38	3	Ref.	Ref.	Ref.

*wynik istotny statystycznie ($p < 0,05$)

P.438042

2. Zalecenia dietetyczne

2.1. Arsen

Wśród produktów bogatych w arsen wyróżnia się głównie:

- ryby słonowodne
- suplementy i leki wytwarzane z organizmów morskich
- owoce morza
- ryż
- kakao
- owoce i warzywa uprawiane z wykorzystaniem pestycydów – wskazane spożywanie owoców i warzyw „niesypanych” tj. z działek lub BIO/EKO

2.2. Cynk

Wśród produktów bogatych w cynk wyróżnia się głównie:

- wołowinę
- wieprzowinę
- ryby słodkowodne
- wątróbkę
- podroby
- żółty ser
- owoce morza
- kakao naturalne

Dodatkowo w niedoborach cynku można rozważyć suplementację poniższymi preparatami:

- preparatem Natural Elements Zink 100 ml – cynk w płynie [woda oczyszczona, gliceryna (roślinna), siarczan cynku]
- preparatem Zinc – cynk w płynie 15 mg, Dr. Mercola [organiczny glicerol (gliceryna), woda, organiczny sok jabłkowy, siarczan cynku]

- preparatem Cynk Cytrynian 15mg, Medverita [inulina (korzeń cykorii), cynk (cytrynian cynku), żelatyna (otoczka kapsułki)]
- preparatem Cynk Pikolinian 22mg, Swanson [żelatyna, substancja wypełniająca: mikrokrystaliczna celuloza, substancje przeciwzbrylające: sole magnezowe kwasów tłuszczowych i dwutlenek krzemu]
- preparatem Cynk Organiczny, 15 mg Walmark [Glukonian cynku, sorbitol (subst. utrzymująca wilgoć), celuloza mikrokrystaliczna, stearynian magnezu (subst. przeciwzbrylające)]
- preparatem Cynk, 10mg, Colfarm [Celuloza mikrokrystaliczna (substancja wypełniająca), glukuronian cynku (cynk), stearynian magnezu (substancja przeciwzbrylająca), kwas l-askorbinowy (witamina C)]
- preparatem Bio-Cynk, 15 mg, PHARMA NORD [Glukuronian cynku, glukoza, substancja wypełniająca (celuloza mikrokrystaliczna), substancja przeciwzbrylająca (stearynian magnezu), substancja wiążąca (dwutlenek krzemu)]

2.3. Kadm

Wśród produktów bogatych w kadm wyróżnia się głównie:

- korzeń selera
- orzechy ziemne
- soki warzywne
- agrest
- marchew
- ogórek
- pomidor
- rzodkiewka
- papryka
- podroby

2.4. Selen

Obniżenie stężenia selenu

W obniżaniu stężenia selenu najskuteczniejszym sposobem jest modyfikacja diety. W tym celu należy ograniczyć spożycie między innymi następujących produktów: orzechy (głównie brazylijskie, nerkowe, włoskie), rośliny strączkowe (np. soczewica, groch, soja), ryby morskie i owoce morza. Dodatkowo należy wykluczyć suplementację selenem oraz preparatami, wyrobami medycznymi, które zawierają w składzie ten pierwiastek.

Podwyższenie stężenia selenu

Poniższe przykłady modyfikacji diety przeznaczone są jedynie dla osób posiadających wyniki zawartości selenu (Se) we krwi pełnej lub w surowicy. Służą one do samodzielnego podwyższenia zawartości selenu we krwi bądź w surowicy.

W pierwszej kolumnie znajduje się informacja, o ile powinna wzrosnąć zawartość selenu we krwi/surowicy (zawsze celujemy w środek normy podanej na wyniku). Natomiast w kolumnie drugiej jest informacja o ile, powinniśmy zwiększyć podaż selenu z diety, aby uzyskać odpowiedni wzrost we krwi.

Przykładowo, pacjent ma stężenie selenu we krwi 90 µg/l a na wyniku podana jest informacja, że optymalnym poziomem dla niej/niego będzie zawartość selenu we krwi w przedziale 100-110 µg/l. Pacjent jest poniżej zalecanej normy, więc powinien podnieść zawartość selenu we krwi. Zawsze celujemy w środek normy, czyli w tym wypadku będzie to 105 µg/l. Pacjent powinien podnieść poziom selenu we krwi o 15 µg/l (105 µg/l -90 µg/l), w związku z czym należy zwiększyć ilość selenu w diecie o 45 µg/dzień. Przykładowe modyfikacje diety dla tego pacjenta, znajdują się w wierszu 3 poniższej tabeli.

Uwaga! Należy pamiętać, że podane propozycje diet są jedynie opcją do rozważenia. Aby otrzymać spersonalizowane zalecenia dietetyczne obejmujące ograniczenia (np. nietolerancje, alergie) i preferencje pacjenta należy zgłosić się do dietetyka.

Po 3-6 miesiącach stosowania modyfikacji dietetycznych wskazane jest ponowne oznaczenie stężenia selenu w celu dokonania oceny skuteczności diety.

Wartość o jaką należy zwiększyć stężenie Se w organizmie [$\mu\text{g/l}$] (informacja zawarta na wyniku)	Ilość selenu obecna w codziennej diecie [μg]* (informacja zawarta na wyniku)	Przykład I	Przykład II
5	15	- orzech brazylijski 1 szt. - krówka mleczna 10g	Zalecamy suplementację preparatem SEL-BRCA1® w dawce 1 kropla co 2 dni
10	30	- orzech brazylijski 2 szt. - soczewica 50g - żurawina 10g	- krówka mleczna 20g lub - orzech nerkowca 10g Dodatkowo zalecamy suplementację preparatem SEL-BRCA1® w dawce 1 krople dziennie
15	45	- orzech brazylijski 2 szt. - soczewica 50g - żurawina 10g	- orzech nerkowca 50g i krówka mleczna 50g lub - orzech brazylijski 10g i kasza gryczana 50g Dodatkowo zalecamy suplementację preparatem SEL-BRCA1® w dawce 1 krople dziennie
20	60	- orzech brazylijski 3 szt. - soczewica 50g - jajko 1 szt. - świeży sok z pomarańczy 250 ml - pieczarka suszona 6g	- krówka mleczna 60 g lub - kasza gryczana 75g lub - orzech nerkowca 35g Dodatkowo zalecamy suplementację preparatem SEL-BRCA1® w dawce 2 krople dziennie
25	75	- orzech brazylijski 3 szt. - soczewica 50g - jajko 1 szt. - świeży sok z pomarańczy 250 ml - pieczarka suszona 18g - żurawina 50g - fasola biała 50g - krówka mleczna 20g	- orzech brazylijski 20g lub - krówka mleczna 100g i kasza gryczana 100g lub - orzech nerkowca 100g lub - soczewica (czerwona, żółta, brązowa lub zielona), 50g i groch żółty łuskany 50g Dodatkowo zalecamy suplementację preparatem SEL-BRCA1® w dawce 2 krople dziennie
30	90	- orzech brazylijski 3 szt. - soczewica 100g - jajko 1 szt. - świeży sok z pomarańczy 250 ml - pieczarka suszona 18g - żurawina 50g - fasola biała 50g	- orzech nerkowca 150g i krówka mleczna 30g lub - soczewica (czerwona, żółta, brązowa lub zielona) 50g i brazylijski 15g lub - orzech brazylijski 25g i kasza gryczana 50g Dodatkowo zalecamy suplementację preparatem SEL-BRCA1® w dawce 2 krople dziennie

35	105	<ul style="list-style-type: none"> - orzech brazylijski 3 szt. - soczewica 100g - jajko 2 szt. - świeży sok z pomarańczy 250 ml - pieczarka suszona 18g - żurawina 50g - fasola biała 50g 	<ul style="list-style-type: none"> - orzech brazylijski 40g i krówka mleczna 20g lub - orzech nerkowca 200g i kasza gryczana 100g lub - orzech brazylijski 20g i soczewica (brązowa, czerwona, zielona, żółta) 50g i krówka mleczna 60g <p>Dodatkowo zalecamy suplementację preparatem SEL-BRCA1® w dawce 2 krople dziennie</p>
40	120	<ul style="list-style-type: none"> - orzech brazylijski 4 szt. - orzech włoski 23 g - soczewica 100g - jajko 2 szt. - świeży sok z pomarańczy 250 ml - pieczarka suszona 18g - żurawina 50g - fasola biała 50g 	<ul style="list-style-type: none"> - orzech brazylijski 35g - orzech nerkowca 30g - orzech włoski 32g - soczewica 50g - kasza gryczana 25g - krówka mleczna 50g <p>Dodatkowo zalecamy suplementację preparatem SEL-BRCA1® w dawce 2 krople dziennie</p>
45	135	<ul style="list-style-type: none"> - orzech brazylijski 4 szt. - orzech włoski 23g - orzech nerkowca 23g - soczewica 100g - jajko 2 szt. - świeży sok z pomarańczy 250 ml - pieczarka suszona 18g - żurawina 50g - fasola biała 50g 	<ul style="list-style-type: none"> - orzech brazylijski 40g - orzech nerkowca 30g - orzech włoski 32g - soczewica 50g - kasza gryczana 25g - krówka mleczna 50g <p>Dodatkowo zalecamy suplementację preparatem SEL-BRCA1® w dawce 2 krople dziennie</p>
50	150	<ul style="list-style-type: none"> - orzech brazylijski 4 szt. - orzech włoski 23g - orzech nerkowca 23g - soczewica 100g - jajko 2 szt. - świeży sok z pomarańczy 250 ml - pieczarka suszona 18g - żurawina 50g - fasola biała 50g - krówka mleczna 40g 	<ul style="list-style-type: none"> - orzech brazylijski 45g - orzech nerkowca 30g - orzech włoski 32g - soczewica 50g - kasza gryczana 25g - krówka mleczna 50g <p>Dodatkowo zalecamy suplementację preparatem SEL-BRCA1® w dawce 2 krople dziennie</p>
55	165	<ul style="list-style-type: none"> - orzech brazylijski 4 szt. - orzech włoski 45g - orzech nerkowca 23g - soczewica 100g - jajko 2 szt. - świeży sok z pomarańczy 250 ml - pieczarka suszona 18g - żurawina 50g - fasola biała 50g - krówka mleczna 40g 	<ul style="list-style-type: none"> - orzech brazylijski 50g - orzech nerkowca 30g - orzech włoski 32g - soczewica 50g - kasza gryczana 25g - krówka mleczna 50g <p>Dodatkowo zalecamy suplementację preparatem SEL-BRCA1® w dawce 2 krople dziennie</p>

60	180	<ul style="list-style-type: none"> - orzech brazylijski 5 szt. - orzech włoski 45g - orzech nerkowca 23g - soczewica 100g - jajko 2 szt. - świeży sok z pomarańczy 250 ml - pieczarka suszona 18g - żurawina 50g - fasola biała 50g - krówka mleczna 40g 	<ul style="list-style-type: none"> - orzech brazylijski 55g - orzech nerkowca 30g - orzech włoski 32g - soczewica 50g - kasza gryczana 25g - krówka mleczna 50g <p>Dodatkowo zalecamy suplementację preparatem SEL-BRCA1® w dawce 2 krople dziennie</p>
----	-----	--	---

65	195	<ul style="list-style-type: none"> - orzech brazylijski 6 szt. - orzech włoski 45g - orzech nerkowca 23g - soczewica 100g - jajko 2 szt. - świeży sok z pomarańczy 250 ml - pieczarka suszona 18g - żurawina 50g - fasola biała 50g - krówka mleczna 40g 	<ul style="list-style-type: none"> - orzech brazylijski 60g - orzech nerkowca 30g - orzech włoski 32g - soczewica 50g - kasza gryczana 25g - krówka mleczna 50g <p>Dodatkowo zalecamy suplementację preparatem SEL-BRCA1® w dawce 2 krople dziennie</p>
----	-----	--	---

70	210	<ul style="list-style-type: none"> - orzech brazylijski 7 szt. - orzech włoski 45g - orzech nerkowca 23g - soczewica 100g - jajko 2 szt. - świeży sok z pomarańczy 250 ml - pieczarka suszona 18g - żurawina 50g - fasola biała 50g - krówka mleczna 40g 	<ul style="list-style-type: none"> - orzech brazylijski 65g - orzech nerkowca 30g - orzech włoski 32g - soczewica 50g - kasza gryczana 25g - krówka mleczna 50g <p>Dodatkowo zalecamy suplementację preparatem SEL-BRCA1® w dawce 2 krople dziennie</p>
----	-----	--	---

75	225	<ul style="list-style-type: none"> - orzech brazylijski 8 szt. - orzech włoski 45g - orzech nerkowca 23g - soczewica 100g - jajko 2 szt. - świeży sok z pomarańczy 250 ml - pieczarka suszona 18g - żurawina 50g - fasola biała 50g - krówka mleczna 40g 	<ul style="list-style-type: none"> - orzech brazylijski 70g - orzech nerkowca 30g - orzech włoski 32g - soczewica 50g - kasza gryczana 25g - krówka mleczna 50g <p>Dodatkowo zalecamy suplementację preparatem SEL-BRCA1® w dawce 2 krople dziennie</p>
----	-----	--	---

*Jest to liczba będąca trzykrotnością wartości o jaką należy podnieść stężenie selenu w organizmie.

Normy stężeń pierwiastków (w oparciu o wyniki badań własnych):

Pierwiastek	Grupa	Podgrupa	Norma [$\mu\text{g/l}$]	Publikacja/ Nr zgłoszenia patentowego
Selen	Kobiety BRCA1 (-)	Palenie (-); < 60 r.ż. Palenie (-); > 60 r.ż.	100-110 94-104	P.438038
		Palenie (+)	110-120	
	Kobiety BRCA1 (+)	< 50 r.ż. > 50 r.ż.	70-80 95-120	P.435603
		Mężczyźni	Palenie (-)	
	Palenie (+); < 60 r.ż. Palenie (+); > 60 r.ż.		NB* 115-130	P.437898
	Arsen	Kobiety BRCA1 (-)	-	
Kobiety BRCA1 (+)		-	< 0,85	Marciniak W., 2021[14]
Mężczyźni		-	0,7-1,14	P.437896
Kadm	Kobiety BRCA1 (-)	Palenie (-) < 50 r.ż. Palenie (-) > 50 r.ż.	NB* 0,28-0,33	P.437608
		Palenie (+)	NB*	
	Kobiety BRCA1 (+)	Palenie (-) Palenie (+)	< 0,27 NB*	Derkacz R, 2021[28] PAT.237085
		Mężczyźni	Palenie (-) Palenie (+)	
Cynk	Kobiety BRCA1 (-)		Palenie (-); < 50 r.ż. Palenie (-); > 50 r.ż.	NB* 5600-6100
		Palenie (+)	NB*	
	Kobiety BRCA1 (+)	Palenie (-) Palenie (+)	6000-6700 6400-6800	P.425603
		Mężczyźni	Palenie (-) Palenie (+)	
Miedź	Kobiety BRCA1 (-)		< 50 r.ż. > 50 r.ż.	850-1000 NB*
		Kobiety BRCA1 (+)	Palenie (-); < 50 r.ż. Palenie (-); > 50 r.ż.	750-825 NB*
			Palenie (+)	NB*
		Mężczyźni	Palenie (-); < 50 r.ż. Palenie (-); > 50 r.ż.	< 800 NB*
	Palenie (+)		NB*	
	Ołów	Kobiety BRCA1 (-)	-	$\leq 7,5$
Kobiety BRCA1 (+)		-	< 8	P.433150
Mężczyźni		Palenie (-); < 60 r.ż. Palenie (-); > 60 r.ż.	< 13,5 < 50	P.437899
	Palenie (+)	NB*		

*NB – nie stwierdzono korelacji

Normy z surowicy, dla pacjentów z nowotworami złośliwymi:

Pierwiastek	Grupa	Norma [$\mu\text{g/l}$]	Publikacja/ Nr zgłoszenia patentowego
Selen	Kobiety	95-102,5	Lener M, 2016[10]
	Mężczyźni		Lubiński JA, 2018[56] Lubiński J, 2011[57] Pietrzak S, 2019[9] Szwiec M, 2021[8] Rogoża-Janiszewska E, 2021[11] P.437046
Arsen	Mężczyźni	0,75-1,0	P.437046
Cynk	Kobiety	1025-1175	Lubiński J, 2021[40]
	Mężczyźni		P.434767 P.437046
Miedź	Kobiety	<1000	P.436999
	Mężczyźni	≤ 900	
Chrom	Kobiety	>0,5	P.438042
Mangan	Kobiety	1-10	P.438040

Podsumowanie:

Przedstawione powyżej wyniki tworzą, według nas, nieoczekiwanie wielką perspektywę bardzo efektywnych działań prewencyjnych i terapeutycznych w onkologii - ponad 10-krotne zmniejszenia ryzyka raków. Czy też 10-krotne zwiększanie odsetka przeżyć chorych z rakami poprzez optymalizację parametrów żywieniowych (dieta, ewentualne wsparcie suplementami) na podstawie stężeń pierwiastków we krwi bądź surowicy.

Te wyniki są tak obiecujące, że aż niewiarygodne. Trudno rzeczywiście w nie uwierzyć, ale my wiemy, że bardzo dbaliśmy o najwyższy standard analiz. A to do jakiego stopnia opisane wyniki są zgodne z rzeczywistością rozstrzygną dalsze jeszcze szersze o bardziej pogłębione badania.

Obecnie prowadzimy następujące projekty:

1. SELINA - „Prewencja dziedzicznego raka piersi poprzez spersonalizowaną optymalizację stężeń Se, Zn, Fe w organizmie za pomocą suplementów diety.” (INNOMED/1/16/NCBR/2014).
2. ARSECAN – „Test diagnostyczny oparty o ocenę stężeń arsenu we krwi oraz genotypy w redukcji ryzyka raków u kobiet za pomocą diety.” (2020/ABM/01/00030).
3. „Obniżanie stężeń ołowiu we krwi u ludzi za pomocą ekstraktów czosnku i pomidorów.” (badania własne)
4. „Redukcja ryzyka zgonów chorych z nowotworami złośliwymi poprzez modyfikację diety w oparciu o stężenia selenu i cynku we krwi.” (badania własne)

Zapraszamy do współpracy

Zakład Genetyki i Patomorfologii PUM w Szczecinie (tel. (91)441 72 50, tel./fax: (91)441 72 51; e-mail:

lubinski@pum.edu.pl); Read-Gene S.A. (www.read-gene.com; tel.: (91) 433 42 56; e-mail: office@read-gene.com)

Literatura

1. Hariharan, S.; Dharmaraj, S. Selenium and Selenoproteins: It's Role in Regulation of Inflammation. *Inflammopharmacology* **2020**, *28*, 667–695, doi:10.1007/s10787-020-00690-x.
2. Combs, G.F.; Clark, L.C.; Turnbull, B.W. An Analysis of Cancer Prevention by Selenium. *Biofactors* **2001**, *14*, 153–159, doi:10.1002/biof.5520140120.

3. Reddy, V.N.; Giblin, F.J.; Lin, L.R.; Dang, L.; Unakar, N.J.; Musch, D.C.; Boyle, D.L.; Takemoto, L.J.; Ho, Y.S.; Knoernschild, T.; et al. Glutathione Peroxidase-1 Deficiency Leads to Increased Nuclear Light Scattering, Membrane Damage, and Cataract Formation in Gene-Knockout Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2001**, *42*, 3247–3255.
4. Kuria, A.; Fang, X.; Li, M.; Han, H.; He, J.; Aaseth, J.O.; Cao, Y. Does Dietary Intake of Selenium Protect against Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Prospective Studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* **2020**, *60*, 684–694, doi:10.1080/10408398.2018.1548427.
5. Jenkins, D.J.A.; Kitts, D.; Giovannucci, E.L.; Sahye-Pudaruth, S.; Paquette, M.; Blanco Mejia, S.; Patel, D.; Kavanagh, M.; Tsirakis, T.; Kendall, C.W.C.; et al. Selenium, Antioxidants, Cardiovascular Disease, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Clin Nutr* **2020**, *112*, 1642–1652, doi:10.1093/ajcn/nqaa245.
6. Schomburg, L. The Other View: The Trace Element Selenium as a Micronutrient in Thyroid Disease, Diabetes, and Beyond. *Hormones (Athens)* **2020**, *19*, 15–24, doi:10.1007/s42000-019-00150-4.
7. Kenfield, S.A.; Van Blarigan, E.L.; DuPre, N.; Stampfer, M.J.; L Giovannucci, E.; Chan, J.M. Selenium Supplementation and Prostate Cancer Mortality. *J Natl Cancer Inst* **2015**, *107*, 360, doi:10.1093/jnci/dju360.
8. Szwiec, M.; Marciniak, W.; Derkacz, R.; Huzarski, T.; Gronwald, J.; Cybulski, C.; Dębniak, T.; Jakubowska, A.; Lener, M.; Falco, M.; et al. Serum Selenium Level Predicts 10-Year Survival after Breast Cancer. *Nutrients* **2021**, *13*, 953, doi:10.3390/nu13030953.
9. Pietrzak, S.; Wójcik, J.; Scott, R.J.; Kashyap, A.; Grodzki, T.; Baszuk, P.; Bielewicz, M.; Marciniak, W.; Wójcik, N.; Dębniak, T.; et al. Influence of the Selenium Level on Overall Survival in Lung Cancer. *J Trace Elem Med Biol* **2019**, *56*, 46–51, doi:10.1016/j.jtemb.2019.07.010.
10. Lener, M.R.; Scott, R.J.; Wiechowska-Kozłowska, A.; Serrano-Fernández, P.; Baszuk, P.; Jaworska-Bieniek, K.; Sukiennicki, G.; Marciniak, W.; Muszyńska, M.; Kładny, J.; et al. Serum Concentrations of Selenium and Copper in Patients Diagnosed with Pancreatic Cancer. *Cancer Res Treat* **2016**, *48*, 1056–1064, doi:10.4143/crt.2015.282.
11. Rogoża-Janiszewska E. et al Serum Selenium Level and the 10-Year Survival after Melanoma. *Biomedicines SI: Role of Trace Elements in Chemoprevention and Cancer Therapy* **2021**.
12. List of Classifications – IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans Available online: <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications/> (accessed on 20 July 2021).
13. Marciniak, W.; Derkacz, R.; Muszyńska, M.; Baszuk, P.; Gronwald, J.; Huzarski, T.; Cybulski, C.; Jakubowska, A.; Falco, M.; Dębniak, T.; et al. Blood Arsenic Levels and the Risk of Familial Breast Cancer in Poland. *Int J Cancer* **2020**, *146*, 2721–2727, doi:10.1002/ijc.32595.
14. Marciniak, W.; Matoušek, T.; Domchek, S.; Paradiso, A.; Patrino, M.; Irmejs, A.; Roderte, I.; Derkacz, R.; Baszuk, P.; Kuświk, M.; et al. Blood Arsenic Levels as a Marker of Breast Cancer Risk among BRCA1 Carriers. *Cancers* **2021**, *13*, 3345, doi:10.3390/cancers13133345.
15. Fowler, B.A. Monitoring of Human Populations for Early Markers of Cadmium Toxicity: A Review. *Toxicol Appl Pharmacol* **2009**, *238*, 294–300, doi:10.1016/j.taap.2009.05.004.
16. Vinceti, M.; Venturelli, M.; Sighinolfi, C.; Trerotoli, P.; Bonvicini, F.; Ferrari, A.; Bianchi, G.; Serio, G.; Bergomi, M.; Vivoli, G. Case-Control Study of Toenail Cadmium and Prostate Cancer Risk in Italy. *Sci Total Environ* **2007**, *373*, 77–81, doi:10.1016/j.scitotenv.2006.11.005.
17. Qayyum, M.A.; Shah, M.H. Comparative Study of Trace Elements in Blood, Scalp Hair and Nails of Prostate Cancer Patients in Relation to Healthy Donors. *Biol Trace Elem Res* **2014**, *162*, 46–57, doi:10.1007/s12011-014-0123-4.
18. Pirincci, N.; Gecit, I.; Gunes, M.; Kaba, M.; Tanik, S.; Yuksel, M.B.; Arslan, H.; Demir, H. Levels of Serum Trace Elements in Renal Cell Carcinoma Cases. *Asian Pac J Cancer Prev* **2013**, *14*, 499–502, doi:10.7314/apjcp.2013.14.1.499.
19. Kellen, E.; Zeegers, M.P.; Hond, E.D.; Buntinx, F. Blood Cadmium May Be Associated with Bladder Carcinogenesis: The Belgian Case-Control Study on Bladder Cancer. *Cancer Detect Prev* **2007**, *31*, 77–82, doi:10.1016/j.cdp.2006.12.001.
20. Wolf, C.; Strenziok, R.; Kyriakopoulos, A. Elevated Metallothionein-Bound Cadmium Concentrations in Urine from Bladder Carcinoma Patients, Investigated by Size Exclusion Chromatography-Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry. *Anal Chim Acta* **2009**, *631*, 218–222, doi:10.1016/j.aca.2008.10.035.
21. Farzin, L.; Moassesi, M.E.; Sajadi, F.; Ahmadi Faghih, M.A. Evaluation of Trace Elements in Pancreatic Cancer Patients in Iran. *Middle East Journal of Cancer* **2013**, *4*, 79–86.
22. Amaral, A.F.S.; Porta, M.; Silverman, D.T.; Milne, R.L.; Kogevinas, M.; Rothman, N.; Cantor, K.P.; Jackson, B.P.; Pumarega, J.A.; López, T.; et al. Pancreatic Cancer Risk and Levels of Trace Elements. *Gut* **2012**, *61*, 1583–1588, doi:10.1136/gutjnl-2011-301086.

23. Wu, H.-D.I.; Chou, S.-Y.; Chen, D.-R.; Kuo, H.-W. Differentiation of Serum Levels of Trace Elements in Normal and Malignant Breast Patients. *Biol Trace Elem Res* **2006**, *113*, 9–18, doi:10.1385/BTER:113:1:19.
24. Deeb, M.; El-Sheredy, H.; Mohammed, A. The Role of Serum Trace Elements and Oxidative Stress in Egyptian Breast Cancer Patients. *Advances in Breast Cancer Research* **2016**, *05*, 37–47, doi:10.4236/abcr.2016.51004.
25. Sabir, S.; Akash, M.S.H.; Fiayyaz, F.; Saleem, U.; Mehmood, M.H.; Rehman, K. Role of Cadmium and Arsenic as Endocrine Disruptors in the Metabolism of Carbohydrates: Inserting the Association into Perspectives. *Biomed Pharmacother* **2019**, *114*, 108802, doi:10.1016/j.biopha.2019.108802.
26. Lee, J.-E.; Kim, H.-R.; Lee, M.; Kim, N.-H.; Wang, K.-M.; Lee, S.; Park, O.; Hong, E.-J.; Youn, J.-W.; Kim, Y.-Y. Smoking-Related DNA Methylation Is Differentially Associated with Cadmium Concentration in Blood. *Biochem Genet* **2020**, *58*, 617–630, doi:10.1007/s10528-020-09965-y.
27. Bolam, T.; Bersuder, P.; Burden, R.; Shears, G.; Morris, S.; Warford, L.; Thomas, B.; Nelson, P. Cadmium Levels in Food Containing Crab Brown Meat: A Brief Survey from UK Retailers. *Journal of Food Composition and Analysis* **2016**, *54*, 63–69, doi:10.1016/j.jfca.2016.10.005.
28. Derkacz R. et al. Blood Cadmium Level and the Risk of Cancer in Women with BRCA1 Mutations. *Cancers, SI: Advances in Inherited Breast and Ovarian Cancer and Its Imaging* **2021**.
29. Nasiadek, M.; Stragierowicz, J.; Klimczak, M.; Kilanowicz, A. The Role of Zinc in Selected Female Reproductive System Disorders. *Nutrients* **2020**, *12*, 2464, doi:10.3390/nu12082464.
30. Puzanowska-Tarasiewicz, H.; Kuźmicka, L.; Tarasiewicz, M. Funkcje biologiczne wybranych pierwiastków i ich związków. 3, 3., *Polski Merkurusz Lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. **2009**, 419–422.
31. To, P.K.; Do, M.H.; Cho, J.-H.; Jung, C. Growth Modulatory Role of Zinc in Prostate Cancer and Application to Cancer Therapeutics. *Int J Mol Sci* **2020**, *21*, E2991, doi:10.3390/ijms21082991.
32. Zaichick VYe, null; Sviridova, T.V.; Zaichick, S.V. Zinc in the Human Prostate Gland: Normal, Hyperplastic and Cancerous. *Int Urol Nephrol* **1997**, *29*, 565–574, doi:10.1007/BF02552202.
33. Siddiqui, M.K.J.; Jyoti, null; Singh, S.; Mehrotra, P.K.; Singh, K.; Sarangi, R. Comparison of Some Trace Elements Concentration in Blood, Tumor Free Breast and Tumor Tissues of Women with Benign and Malignant Breast Lesions: An Indian Study. *Environ Int* **2006**, *32*, 630–637, doi:10.1016/j.envint.2006.02.002.
34. Pasha, Q.; Malik, S.A.; Shah, M.H. Statistical Analysis of Trace Metals in the Plasma of Cancer Patients versus Controls. *J Hazard Mater* **2008**, *153*, 1215–1221, doi:10.1016/j.jhazmat.2007.09.115.
35. el-Ahmady, O.; el-Maraghy, A.; Ibrahim, A.; Ramzy, S. Serum Copper, Zinc, and Iron in Patients with Malignant and Benign Pulmonary Diseases. *Nutrition* **1995**, *11*, 498–501.
36. Kuo, H.-W.; Chen, S.F.; Wu, C.C.; Chen, D.R.; Lee, J.H. Serum and Tissue Trace Elements in Patients with Breast Cancer in Taiwan. *Biol Trace Elem Res* **2002**, *89*, 1–11, doi:10.1385/BTER:89:1:1.
37. Zhou, W.; Park, S.; Liu, G.; Miller, D.P.; Wang, L.I.; Pothier, L.; Wain, J.C.; Lynch, T.J.; Giovannucci, E.; Christiani, D.C. Dietary Iron, Zinc, and Calcium and the Risk of Lung Cancer. *Epidemiology* **2005**, *16*, 772–779, doi:10.1097/01.ede.0000181311.11585.59.
38. Zhang, X.; Giovannucci, E.L.; Smith-Warner, S.A.; Wu, K.; Fuchs, C.S.; Pollak, M.; Willett, W.C.; Ma, J. A Prospective Study of Intakes of Zinc and Heme Iron and Colorectal Cancer Risk in Men and Women. *Cancer Causes Control* **2011**, *22*, 1627–1637, doi:10.1007/s10552-011-9839-z.
39. Leitzmann, M.F.; Stampfer, M.J.; Wu, K.; Colditz, G.A.; Willett, W.C.; Giovannucci, E.L. Zinc Supplement Use and Risk of Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* **2003**, *95*, 1004–1007, doi:10.1093/jnci/95.13.1004.
40. Lubiński, J.; Jaworowska, E.; Derkacz, R.; Marciniak, W.; Białkowska, K.; Baszuk, P.; Scott, R.J.; Lubiński, J.A. Survival of Laryngeal Cancer Patients Depending on Zinc Serum Level and Oxidative Stress Genotypes. *Biomolecules* **2021**, *11*, 865, doi:10.3390/biom11060865.
41. Festa, R.A.; Thiele, D.J. Copper: An Essential Metal in Biology. *Curr Biol* **2011**, *21*, R877–883, doi:10.1016/j.cub.2011.09.040.
42. Ceramella, J.; Mariconda, A.; Iacopetta, D.; Saturnino, C.; Barbarossa, A.; Caruso, A.; Rosano, C.; Sinicropi, M.S.; Longo, P. From Coins to Cancer Therapy: Gold, Silver and Copper Complexes Targeting Human Topoisomerases. *Bioorg Med Chem Lett* **2020**, *30*, 126905, doi:10.1016/j.bmcl.2019.126905.
43. Linder, M.C. The Relationship of Copper to DNA Damage and Damage Prevention in Humans. *Mutat Res* **2012**, *733*, 83–91, doi:10.1016/j.mrfmmm.2012.03.010.
44. Johnson, F.M. The Genetic Effects of Environmental Lead. *Mutat Res* **1998**, *410*, 123–140, doi:10.1016/s1383-5742(97)00032-x.
45. Marchetti, C. Molecular Targets of Lead in Brain Neurotoxicity. *Neurotox Res* **2003**, *5*, 221–236, doi:10.1007/BF03033142.
46. Tomczyk, J.; Lewczuk, E.; Abdrzejak, R. *Ostre Zatrucia Organicznymi Związkami Ołowiu.*; Medycyna Pracy, 1999; Vol. 50;

47. Cellular Mechanisms of Lead Neurotoxicity - PubMed Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16501435/> (accessed on 20 July 2021).
48. Nersesyan, A.; Kundi, M.; Waldherr, M.; Setayesh, T.; Mišić, M.; Wultsch, G.; Filipic, M.; Mazzaron Barcelos, G.R.; Knasmueller, S. Results of Micronucleus Assays with Individuals Who Are Occupationally and Environmentally Exposed to Mercury, Lead and Cadmium. *Mutat Res* **2016**, *770*, 119–139, doi:10.1016/j.mrrev.2016.04.002.
49. Aschner, M.; Erikson, K. Manganese. *Adv Nutr* **2017**, *8*, 520–521, doi:10.3945/an.117.015305.
50. Chen, P. Manganese Metabolism in Humans. *Front Biosci* **2018**, *23*, 1655–1679, doi:10.2741/4665.
51. Bagchi, D.; Stohs, S.J.; Downs, B.W.; Bagchi, M.; Preuss, H.G. Cytotoxicity and Oxidative Mechanisms of Different Forms of Chromium. *Toxicology* **2002**, *180*, 5–22, doi:10.1016/s0300-483x(02)00378-5.
52. Cefalu, W.T.; Hu, F.B. Role of Chromium in Human Health and in Diabetes. *Diabetes Care* **2004**, *27*, 2741–2751, doi:10.2337/diacare.27.11.2741.
53. Vincent, J.B. The Biochemistry of Chromium. *J Nutr* **2000**, *130*, 715–718, doi:10.1093/jn/130.4.715.
54. Anderson, R.A. Chromium Metabolism and Its Role in Disease Processes in Man. *Clin Physiol Biochem* **1986**, *4*, 31–41.
55. Anderson, R.A. Chromium as an Essential Nutrient for Humans. *Regul Toxicol Pharmacol* **1997**, *26*, S35-41, doi:10.1006/rtph.1997.1136.
56. Lubinski, J.; Marciniak, W.; Muszynska, M.; Huzarski, T.; Gronwald, J.; Cybulski, C.; Jakubowska, A.; Debniak, T.; Falco, M.; Kladny, J.; et al. Serum Selenium Levels Predict Survival after Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat* **2018**, *167*, 591–598, doi:10.1007/s10549-017-4525-9.
57. Lubiński, J.; Marciniak, W.; Muszynska, M.; Jaworowska, E.; Sulikowski, M.; Jakubowska, A.; Kaczmarek, K.; Sukiennicki, G.; Falco, M.; Baszuk, P.; et al. Serum Selenium Levels and the Risk of Progression of Laryngeal Cancer. *PLoS One* **2018**, *13*, e0184873, doi:10.1371/journal.pone.0184873.