

● **MECHANIZMY MOLEKULARNE W NOWOTWORACH
GŁOWY I SZYI**

prof. dr hab. med. Ireneusz Majsterek
mgr Łukasz Markiewicz
mgr Anna Walczak
dr med. Jarosław Miłośki
dr med. Piotr Pietkiewicz
prof. dr hab. med. Jurek Olszewski

● **ETIOPATOGENEZA PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA
ZATOK PRZYNOSOWYCH Z POLIPAMI NOSA**

dr hab. med. Hanna Zielińska-Bliźniewska
prof. dr hab. med. Jurek Olszewski

● **CHIRURGIA ENDOSKOPOWA W KLINICE OTOLARYNGOLOGII
I ONKOLOGII LARYNGOLOGICZNEJ UM W ŁODZI**

dr med. Jarosław Miłośki
dr med. Piotr Pietkiewicz
lek. Joanna Urbaniak
dr hab. med. Hanna Zielińska-Bliźniewska
prof. dr hab. med. Jurek Olszewski

W NUMERZE

TWORZYLI POLSKĄ LARYNGOLOGIE

Jubileusz 55-lecia Kliniki Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej z Zespołem Pracowni Audiologicznych i Foniatrycznych
Jubileusz 10-lecia II Katedry Otolaryngologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi5
prof. dr hab. med. Jurek Olszewski

MECHANIZMY MOLEKULARNE W NOWOTWORACH GŁOWY I SZYI13

prof. dr hab. med. Ireneusz Majsterek
mgr Łukasz Markiewicz, mgr Anna Walczak
dr med. Piotr Pietkiewicz
dr med. Jarosław Miłośński
prof. dr hab. med. Jurek Olszewski

ETIOPATOGENEZA PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA ZATOK PRZYNOSOWYCH Z POLIPAMI NOSA25

dr hab. med. Hanna Zielińska-Bliźniewska
prof. dr hab. med. Jurek Olszewski

CHIRURGIA ENDOSKOPOWA W KLINICE OTOLARYNGOLOGII I ONKOLOGII LARYNGOLOGICZNEJ UM W ŁODZI35

dr med. Jarosław Miłośński
dr med. Piotr Pietkiewicz
lek. Joanna Urbaniak
dr hab. med. Hanna Zielińska-Bliźniewska
prof. dr hab. med. Jurek Olszewski

Komitet redakcyjny:

redaktor naczelny – prof. dr hab. med. Antoni Krzeski
sekretarz redakcji – dr med. Marcin Straburzyński
redaktor – mgr Dorota Polewicz

Patronat naukowy:

Klinika Otolaryngologii
Wydział Lekarsko-Dentystyczny Warszawski Uniwersytet Medyczny

Rada naukowa:

przewodniczący:

– prof. dr hab. med. Antoni Krzeski

członkowie:

- prof. dr hab. med. Wojciech Golusiński
- prof. dr hab. med. Elżbieta Hassmann-Poznańska
- prof. dr hab. med. Maciej Misiótek
- prof. dr hab. med. Czesław Stankiewicz
- prof. dr hab. med. Jacek Składzien
- prof. dr hab. med. Bożena Tarchalska

Opracowanie graficzne: M-art, Jolanta Merc

© Wydawca: RYNOLOGIA POLSKA ul. Hoża 37 lok. 5, 00-681 Warszawa
STOWARZYSZENIE

Wszelkie prawa zastrzeżone. Kopiowanie w części lub w całości bez uzyskania zezwolenia wydawcy jest zabronione. Wydawca nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam, ogłoszeń i materiałów sponsorowanych zamieszczonych w Magazynie Otolaryngologicznym. Magazyn Otolaryngologiczny przeznaczony jest wyłącznie dla lekarzy, którzy posiadają uprawnienia do wystawiania recept.

W związku z publikowaniem czasopisma w wersji papierowej i elektronicznej informujemy, że wersją pierwotną jest wersja papierowa.

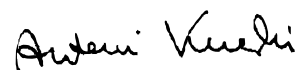
Drodzy Czytelnicy,

we wrześniu ubiegłego roku uczestniczyłem w konferencji Sekcji Onkologii PTORL-ChGiS, którą organizował prof. Jurek Olszewski z Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Była to niezwykle interesująca konferencja z właściwymi proporcjami pomiędzy szkoleniem i nauką. Nie było również zalewu zaproszonych gości, a raczej przyjaciół, z zagranicy, którzy niejednokrotnie dominują podczas naszych krajowych konferencji. Moim skromnym zdaniem było dokładnie tak, jak powinno być.

Konferencja ta dobitnie pokazała, jak interdyscyplinarna jest dzisiaj onkologia i gdzie jest nasze – laryngologów, miejsce. I chociaż na co dzień onkologia nie jest moim głównym przedmiotem zainteresowania, to wiele ciekawych i nowych rzeczy się podczas konferencji dowiedziałem.

Gratuluje i dziękuję prof. Olszewskiemu i jego zespołowi za tak wspaniałą robotę. Czynię to w takiej publicznej formie, bo zaistniał nowy, zadziwiający zwyczaj. Na zakończenie tej konferencji nie został nikt z przedstawicieli Zarządu Głównego jaki i, co jest całkowitym kuriozum, zabrakło nawet nowo wybranego przewodniczącego sekcji. Wszyscy ci nasi przedstawiciele po załatwieniu swoich spraw w mniej lub bardziej elegancki sposób, spakowali się i wyjechali, nie żegnając się ani z uczestnikami, ani z organizatorami. Podobnie zresztą wyglądało zakończenie konferencji Sekcji Audiologicznej naszego towarzystwa. Dlaczego o tym piszę? Albowiem tworzy się nowy obyczaj, którego nie akceptuję i którego nigdzie jeszcze nie spotkałem w świecie. Piszę również, aby dać świadectwo naszym młodszym kolegom, że to nie jest wzór do naśladowania. Jeżeli sobie nie będziemy okazywać szacunku, nam również nie będzie on okazywany.

Serdecznie Państwa pozdrawiam



prof. Antoni Krzeski

Warszawa, styczeń 2014 r.

TWORZYLI POLSKĄ LARYNGOLOGIE

Jubileusz 55-lecia Kliniki Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej
z Zespołem Pracowni Audiologicznych i Foniatrycznych
Jubileusz 10-lecia II Katedry Otolaryngologii Uniwersytetu Medycznego
w Łodzi

prof. dr hab. med. Jurek Olszewski

55th Anniversary of Department of Otolaryngology and Laryngological Oncology with Audiology and Phoniatics Units. 10th Anniversary of 2nd Chair of Otolaryngology, Medical University of Lodz

The establishment of the Chair and Department of Laryngology, Military Medical Academy (MMA) was connected with the foundation of Military Medical Academy in Lodz on 1st July 1958.

The position of the head of the Department was held by: Prof. Borsuk Józef, MD, PhD 1959–1974; Prof. Latkowski Jan Bożydar, MD, PhD 1974–1987; Prof. Zalewski Piotr, MD, PhD 1987–2003; Prof. Jurek Olszewski, MD, PhD since 2003.

In the recent years, research studies have been mainly focused on:

- diagnostics and treatment in auditory organ disorders
- diagnostics and treatment in balance disorders and vertigo,
- electrostimulation in tinnitus
- comparative analysis of voice quality in patients before and after operation and rehabilitation with the use of videolaryngostroboscopy
- prophylaxis, diagnostics and treatment in otolaryngology with the use of modern therapeutic methods,
- clinical analysis of pathogenesis in chronic paranasal sinusitis with nasal polyps and cyclooxygenase-2, PERIOSTIN, INTERLEUKIN – 1 BETA, INTERLEUKIN-4 and INTERLEUKIN-13 gene expressions.

(Mag. ORL, 2014, 49, XIII, 5–10)

Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej
II Katedry Otolaryngologii Uniwersytetu
Medycznego w Łodzi
Kierownik Katedry i Kliniki:
prof. dr hab. med. Jurek Olszewski
ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź

Powstanie Katedry Laryngologii z Kliniką Wojskowej Akademii Medycznej wiązało się z powołaniem 1 lipca 1958 r. Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi (Uchwała Rady Ministrów Nr 477/57 z dnia 7.11.1957 r. oraz Rozkaz Ministra Obrony Narodowej Nr 03/Org. z dnia 19.05.1958 r.) na bazie Wojskowego Centrum Wyszkożenia Medycznego i Centralnego Szpitala Klinicznego w Łodzi oraz Centralnego Szpitala Ministerstwa Obrony Narodowej w Warszawie.

Kliniką Otolaryngologii kierowali: 1959–1974 prof. dr med. Józef Borsuk, 1974–1987 prof. zw. dr hab. n. med. Jan Bożydar Latkowski, 1987–2003 prof. dr hab. n. med. Piotr Zalewski, od 2003 prof. zw. dr hab. n. med. Jurek Olszewski.

Na pierwszego kierownika Katedry Laryngologii z Kliniką powołano w kwietniu 1959 r. ówczesnego doc. dr. med. Józefa Borsuka (Dudkiewicz i Rajczyk 1997; Zalewski i Olszewski 1995; Zalewski i Olszewski 1996).

Tematyka naukowo-badawcza Kliniki obejmowała: badania nad urazem mechanicznym twarzowo-szczękowym, profilaktykę, diagnostykę i leczenie ostrych i przewlekłych urazów akustycznych, ocenę stanu słuchu u kandydatów do zawodowej służby wojskowej, patologię, diagnostykę i leczenie zaburzeń węchu i smaku, diagnostykę i leczenie przewlekłych nieżytów zanikowych błony śluzowej górnych dróg oddechowych, ochronę zdrowia i słuchu pracowników przemysłu włókienniczego.

Katedra współpracowała naukowo z Instytutem Medycyny Pracy w Łodzi, Wojskowym Zespołem Sanatoryjnym w Ciechocinku oraz z ośrodkami zagranicznymi ówczesnej Niemieckiej Republiki Demokratycznej i Czechosłowacji. Prof. dr med. Józef Borsuk był w latach 1959–1964 kome-



prof. dr med.
Józef Otton Borsuk



prof. dr hab. med.
Jan Bożydar Latkowski



prof. dr hab. med.
Piotr Zalewski



prof. dr hab. med.
Jurek Olszewski

dantem (dziekanem) Wydziału Lekarskiego WAM i od 1960 r. przez 10 lat Naczelnym Laryngologiem WP. W 1962 r. uzyskał tytuł profesora nadzwyczajnego, a w 1971 r. został laureatem nagrody Miasta Łodzi (Dudkiewicz i Rajczyk 1997; Zalewski i in. 1996; Zalewski i Olszewski 1996). W okresie istnienia Katedry Laryngologii z Kliniką powstał w jej strukturze Pododdział, który następnie został przekształcony w Oddział Chirurgii Twarzowo-Szczękowej, a jego kierownikiem był dr n. med. Tadeusz Freytag. W czerwcu 1974 r. prof. dr n. med. Józef Borsuk odszedł na zasłużoną emeryturę, kończąc zawodową służbę wojskową.

Od 1 października 1974 r. kolejnym kierownikiem Katedry Laryngologii z Kliniką został mianowany przez ministra obrony narodowej doc. dr hab. n. med. Jan Bożydar Latkowski, który kierował nią do 30 listopada 1987 r. (Dudkiewicz i Rajczyk 1997; Zalewski i in. 1996; Zalewski i Olszewski 1995). Kwalifikacje zawodowe i naukowe doc. dr hab. n. med. Jana Bożydara Latkowskiego były wynikiem wielomiesięcznych staży w znanych ośrodkach otolaryngologicznych Francji i Włoch. W Klinice zaczęto rutynowo stosować technikę operacji mikrochirurgicznych ucha i krtani, zapoczątkowano też operacje otosklerozy, wykonywane w owych czasach jedynie w kilku ośrodkach na terenie kraju. Na szczególną uwagę zasługuje współautorstwo kierownika Kliniki w przygotowaniu trzech patentów, z których dwa dotyczyły fotela wahadłowego z nowym mechanizmem napędowym, a trzeci – systemu indukcji magnetycznej w przekazywaniu sygnałów do receptorów ucha wewnętrznego podczas rehabilitacji osób głuchych (Dudkiewicz i Rajczyk 1997; Zalewski i Olszewski 1995; Zalewski i Olszewski 1996).

Od 1 listopada 1974 r. w związku z utworzeniem instytutów uczelnianych Klinika Otolaryngologiczna organizacyjnie weszła w skład Instytutu

Narządów Zmysłów, a następnie od 1978 r., po likwidacji Instytutu, w skład Instytutu Chirurgii. Klinika współpracowała z wieloma ośrodkami krajowymi: Polską Akademią Nauk, Wojskowym Instytutem Medycyny Lotniczej, Wojskową Akademią Techniczną, Instytutem Medycyny Pracy w Łodzi, Politechniką Łódzką, klinikami otolaryngologicznymi AM, Mazowieckimi Zakładami Rafineryjnymi i Petrochemicznymi w Płocku, Kopalnią Węgla Brunatnego w Bełchatowie, oraz zagranicznymi: w Bordeaux, Montpellier, Paryżu, Parmie, Lozannie, Wiedniu i Sofii.

W 1987 r. prof. Jan Bożydar Latkowski rozpoczął pracę w Szpitalu im. Matki Polki w Łodzi, organizując tam Oddział Laryngologii.

Dorobek naukowo-dydaktyczny prof. Jana Bożydara Latkowskiego obejmuje około 320 prac opublikowanych w piśmiennictwie indeksowanym polskim i zagranicznym, w tym liczne opracowania książkowe, których profesor jest autorem, współautorem lub jednocześnie redaktorem. Profesor był opiekunem 10 rozpraw habilitacyjnych i promotorem 20 prac doktorskich.

Od 1 grudnia 1987 r. trzecim kierownikiem Kliniki Otolaryngologicznej Instytutu Chirurgii WAM został ówczesny adiunkt Kliniki, dr hab. n. med. Piotr Zalewski (Olszewski 1993; Pikoń 2006; Zalewski i in. 1995; Zalewski i in. 1996).

Problematyka naukowo-badawcza Kliniki obejmowała: diagnostykę i terapię uszkodzeń słuchu i układu równowagi, badania nad układem immunologicznym, funkcją granulocytów i generowaniem wolnych rodników ponadtlenkowych w różnych chorobach zapalnych i niezapalnych otorynolaryngologicznych, nowoczesną diagnostykę, profilaktykę i terapię chorób o etiologii alergicznej, zwłaszcza pyłkowicy, badania nad wpływem pochodnych ropy naftowej na stan zdrowia pracowników przemysłu petrochemicznego, badania nad mową zastępczą u laryngektomowanych.

W związku z powołaniem w 1990 r. prof. dr. hab. n. med. Piotra Zalewskiego na naczelnego specjalistę Wojskowej Służby Zdrowia w dziedzinie laryngologii, w Klinice odbywały się kursy podstawowe i doskonalące dla lekarzy specjalizujących się na I i II stopień z otolaryngologii, alergologii, audiologii i foniatrii. Profesor Piotr Zalewski był opiekunem 2 przewodów habilitacyjnych (Jurek Olszewski – 1996, Wiesław Konopka – 2001) i promotorem 4 przewodów doktorskich oraz współautorem około 334 publikacji i 192 komunikatów naukowych.

Minister Obrony Narodowej powierzył 11 maja 1999 r. płk. dr. hab. n. med. prof. WAM Jurkowi Olszewskiemu stanowisko konsultanta WP w dziedzinie laryngologii, które pełnił do 1 listopada 2002 r. W dniu 1 października 2003 r. kierownikiem Kliniki Otolaryngologii i Rehabilitacji Fono-Audiologicznej, w wyniku przeprowadzonego konkursu, został prof. dr hab. med. Jurek Olszewski, który jednocześnie zajmował stanowisko dziekana Wydziału Fizjoterapii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Zaczyna się nowy etap w działalności Kliniki. Skład etatowy Kliniki zostaje stopniowo uzupełniany, a dzięki zabiegom kierownika Kliniki, a jednocześnie członka Senatu i władz Uniwersytetu Medycznego, następują zmiany strukturalne (Pikoń 2006; Zalewski i in. 1995).

Na podstawie Uchwały Senatu Uniwersytetu Medycznego z 23 października 2003 r. została powołana Katedra Chirurgii Głowy i Szyi, w której skład wchodzi: Klinika Otolaryngologii i Rehabilitacji Fono-Audiologicznej, Kliniczny Oddział Chirurgii Twarzowo-Szczękowej i Rekonstrukcyjnej, Zakład Diagnostyki Audiologicznej i Elektrofizjologicznej. Kierownikiem Katedry Chirurgii Głowy i Szyi zostaje mianowany prof. dr hab. n. med. Jurek Olszewski, natomiast kierownikiem Klinicznego Oddziału Chirurgii Twarzowo-Szczękowej i Rekonstrukcyjnej – dr med. Krzysztof Kusowski, a Zakładu Diagnostyki Audiologicznej i Elektrofizjologicznej – dr hab. n. med. Wiesław Konopka. Jednocześnie Klinika Otolaryngologii i Rehabilitacji Fono-Audiologicznej wychodzi ze struktur Katedry Otolaryngologii.

Na wniosek kierownika Katedry Chirurgii Głowy i Szyi – prof. dr. hab. med. Jurka Olszewskiego – Senat uczelni na podstawie uchwały z 27 maja 2004 r. powołał Kliniczny Oddział Chirurgii Nowotworów Głowy i Szyi, który stał się kolejną strukturą Katedry, a jej kierownikiem została dr hab. med. Alina Morawiec-Bajda. Z kolei na podstawie uchwały Senatu z 29 września 2005 r. zmieniono nazwę Katedry Chirurgii

Głowy i Szyi na II Katedrę Otolaryngologii oraz Kliniki Otolaryngologii i Rehabilitacji Fono-Audiologicznej na Klinikę Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej, a także Zakładu Diagnostyki Audiologicznej i Elektrofizjologicznej na Zakład Audiologii, Foniatrii i Otoneurologii.

Prof. dr hab. med. Jurek Olszewski został powołany na członka Komisji Patofizjologii Słuchu, Mowy i Zaburzeń Komunikacyjnych PAN na kadencję 2007–2010 oraz wybrany dziekanem Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi na kadencję 2012–2016, natomiast wojewoda łódzki w dniu 15 listopada 2007 r. mianował prof. Olszewskiego konsultantem wojewódzkim w dziedzinie audiologii i foniatrii, a w dniu 10 stycznia 2013 r. jednocześnie konsultantem wojewódzkim w dziedzinie otolaryngologii. Obecnie w skład II Katedry Otolaryngologii wchodzi następujące struktury:

- Klinika Chirurgii Nowotworów Głowy i Szyi,
- Pracownia Foniatryczno-Rehabilitacyjna,
- Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej,
- Pracownia Audiologiczna,
- Pracownia Foniatryczna,
- Pracownia Otoneurologiczna,
- Pracownia Alergologiczna,
- Pracownia Dydaktyki Fizjoterapii,
- Pracownia Medycyny Rodzinnej i Społeczności Lokalnych,
- Klinika Chirurgii Szczękowo-Twarzowej,
- Zakład Alergologii i Rehabilitacji Oddechowej.

Profesor Olszewski był recenzentem 1 dorobku naukowego na tytuł profesora i 1 pracy habilitacyjnej, recenzentem 20 prac doktorskich oraz 13 prac magisterskich, a także promotorem 27 doktoratów, 3 otwartych przewodów doktorskich, 72 prac magisterskich i 12 dyplomowych. Uczestniczył w 140 kongresach, zjazdach, sympozjach i konferencjach, w tym w 105 krajowych i 35 zagranicznych, na których przedstawił 379 doniesień naukowych. Ponadto był współredaktorem 2 pamiętników z pracami z konferencji naukowo-szkoleniowych i 2 suplementów „Otolaryngologii Polskiej” i suplementu „Przeglądu Wojskowo-Medycznego” z pracami ze zjazdów, redaktorem skryptu „Fizjoterapia w otolaryngologii” dla studentów fizjoterapii (UM, Łódź 2004) oraz podręcznika o tym samym tytule (α – medica Press, Bielsko-Biała 2005), współredaktorem poradnika (wraz z prof. B. Latkowskim) dla pacjentów pt. „Ucho, nos, gardło i krtań – co warto wiedzieć” (PZWL, Warszawa 2007) oraz redaktorem pracy zbiorowej „Pierwsza pomoc medyczna dla studentów fizjoterapii” (UM, Łódź 2007), współredaktorem wraz z prof. B. Latkowskim i K.

Kosiek książki pt. „Podstawy farmakoterapii i fizjoterapii w wybranych jednostkach otorynolaryngologii (opracowanie dla lekarzy rodzinnych i lekarzy innych specjalności) (GEERS, Łódź 2010), autorem rozdziału pt. „Podstawowe problemy rehabilitacji na potrzeby lekarzy rodzinnych”. W: „Medycyna rodzinna”, t. 2. pod red. J. B. Latkowskiego i W. Lukasa (PZWL, Warszawa 2009), redaktorem książki pt. „Medical Rehabilitation in Otorhinolaryngology for Students of Medicine and Physiotherapy” (Medical University, Lodz 2010), współredaktorem książki pt. „Algoritmy diagnostyki i postępowania w otorynolaryngologii” (G. Janczewski, J.B. Latkowski, J. Olszewski, K. Kosiek) (Termedia, Poznań 2010), brał udział w kolegium naukowym wydania „Wielkiej encyklopedii medycznej” (Biblioteka Gazety Wyborczej, Poznań 2011), redaktorem książki pt. „Fizjoterapia w wybranych dziedzinach medycyny” (PZWL, Warszawa 2011), współautorem rozdziału pt. „Nos i zatoki przynosowe” w książce „Sygnały alarmowe u chorych i pilne decyzje lekarzy POZ” pod red. J.B. Latkowskiego i K. Kosiek (PZWL, Warszawa 2013), autorem rozdziału pt. „Rehabilitacja w otorynolaryngologii” w książce „Rehabilitacja medyczna” pod red. A. Kwołka, tom 2 (Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2013), redaktorem „Nowej Audiofonologii” 2013, 2, supl. 1 ze streszczeniami z VIII Konferencji Sekcji Audiologicznej i Foniatrycznej PTORL-ChGiSz – Łódź 6–8.06.2013.

Współpracował (wraz z prof. B. Latkowskim) przy scenariuszu i brał udział w filmie pt. „Badanie słuchu oraz ważniejsze czynności protetyczne” (Łódź 2007) oraz przy scenariuszu i jako wykładowca w filmie edukacyjnym dla TVN Med. pt. „Najczęstsze przyczyny zawrotów głowy” (TVN Warszawa 2008). Opracował scenariusz i brał udział w filmie edukacyjnym dla studentów medycyny i fizjoterapii pt. „Rehabilitacja ruchowa zawrotów głowy” (Łódź 2008), w filmie pt. „Ćwiczenia oddechowe, fonacyjne i artykulacyjne” (Łódź 2008), w filmie pt. „Rehabilitacja mowy przetykowej u chorych po usunięciu krtani” (Łódź 2008), w filmie edukacyjnym dla studentów medycyny i fizjoterapii pt. „Badanie słuchu” (Łódź 2009), w filmie edukacyjnym dla studentów medycyny i fizjoterapii pt. „Badanie otoneurologiczne” (Łódź 2009), w filmie edukacyjnym dla studentów medycyny i fizjoterapii pt. „Podstawowe czynności resuscytacyjne” (Łódź 2009), w filmie edukacyjnym dla studentów medycyny i fizjoterapii pt. „Porównanie jakości mowy zastępczej u chorych laryngektomowanych bez/i z wszczepioną protezą głosową typu Provox” (Łódź 2011), w filmie edukacyjnym dla studen-

tów medycyny i fizjoterapii pt. „Odległa ocena jakości mowy zastępczej u chorego po usunięciu krtani z wszczepioną protezą głosową typu Provox” (Łódź 2011).

Ponadto na dorobek naukowy prof. Olszewskiego składa się 307 publikacji, z czego 240 zostało wydrukowanych w czasopismach krajowych i 67 w zagranicznych.

Dorobek naukowy Kliniki w ostatnich 10 latach (2003–2013) to łączne opublikowanych 138 prac naukowych, w tym 114 w czasopismach polskich o łącznej punktacji KBN = 739 pkt. oraz 24 prac w czasopismach zagranicznych o łącznej punktacji IF = 46,554.

Udział Kliniki w konferencjach i zjazdach w ostatnich 10 latach (2003–2013) to: 69 krajowych, na których wygłoszono 222 referaty, i 21 zagranicznych, na których przedstawiono 29 referatów.

Habilitację w Klinice Otolaryngologii uzyskały następujące osoby:

- 1970 r. **Bożydar Latkowski** – „Znaczenie niektórych badań ENG w diagnostyce uszkodzeń narządu przedsionkowego”.
- 1975 r. **Kazimierz Najwer** – „Badania nad wpływem stanu drożności nosa na wydolności fizyczne żołnierzy”.
- 1979 r. **Szymon Kubiak** – „Profilaktyka, postępowanie lecznicze i rehabilitacja w chorobach narządu głosu wojskowej kadry pedagogicznej”.
- 1981 r. **Wiesław Sułkowski** – „Badanie nad podatnością kliniczną audiometrii i elektromyostagmografii w diagnostyce przewlekłych zatruc dwusiarczkiem węgla”.
- 1984 r. **Piotr Zalewski** – „Badanie nad zależnością reakcji elektromyostagmograficznych wywołanych pobudzeniem wahałowym i kalorycznym w ocenie sprawności narządów przedsionkowych”.
- 1987 r. **Krzysztof Buczyłko** – „Problemy etiologii i patogenezy otospongiozy”.
- 1996 r. **Jurek Olszewski** – „Badanie doświadczalne nad wpływem niedokrwienia pochodzącego z tętnic kręgowych na czynność ucha wewnętrznego świnek morskich”.
- 2001 r. **Wiesław Konopka** – „Ocena i analiza hałasu impulsowego oraz badanie jego wpływu na narząd słuchu z wykorzystaniem emisji otoakustycznych”.

Działalność naukowo-badawcza Kliniki obejmuje następujące zagadnienia:

- diagnostykę i terapię uszkodzeń narządu słuchu,
- diagnostykę i terapię zaburzeń równowagi ciała i zawrotów,

- leczenie szumów usznych elektrostymulacjami,
- wpływ zmian zwyrodnieniowych odcinka szyjnego kręgosłupa na ucho wewnętrzne w oparciu o badanie SPPW, elektronystagmografię oraz przepływy krwi metodą dopplerowską,
- ocenę mowy zastępczej u laryngektomowanych w oparciu o badania pletyzmograficzne i pneumotachometryczne,
- ocenę wolnych rodników nadtlenkowych i mechanizmów antyoksydacyjnych granulocytów krwi obwodowej oraz ich funkcji w przewlekłych schorzeniach otorynolaryngologicznych,
- badania ultrastrukturalne narządu spiralnego u świnek morskich po doświadczalnym niedokrwieniu ucha wewnętrznego,
- badania rozpuszczalnych antygenów sCD4 i sCD8 u chorych z przewlekłym zapaleniem zatok szczękowych,
- ocenę stężenia interleukiny IL-1 i IL-6 u chorych z przewlekłym zapaleniem migdałków podniebiennych,
- badania immunohistoenzymatyczne u chorych z naczynioruchowym i alergicznym nieżytem błony śluzowej nosa,
- badania nad wpływem środowiska pracy na stan górnych dróg oddechowych, zmysłu słuchu, węchu i smaku,
- badania nad zastosowaniem nowych preparatów i leków w leczeniu chorób otorynolaryngologicznych,
- badania narządu słuchu w uszkodzeniach typu odbiorczego występujących w warunkach służby wojskowej z zastosowaniem rejestracji słuchowych potencjałów wywołanych z pnia mózgu oraz emisji otoakustycznej,
- badania nad wykorzystaniem emisji otoakustycznych wywołanych jako metoda badania skryningowego słuchu oraz monitorowania zmian w ślimaku u żołnierzy służby zasadniczej,
- wczesną i późną ocenę wyników operacji czynnościowych nosa i zatok przynosowych,
- analizę porównawczą diagnostyki zawrotów głowy z zastosowaniem wideonystagmografii (VNG) i elektronystagmografii (ENG),
- analizę porównawczą oceny jakości głosu u chorych przed i po leczeniu operacyjnym i rehabilitacji medycznej z wykorzystaniem wideolaryngostroboskopii,
- profilaktykę, diagnostykę i leczenie wybranych chorób otorynolaryngologicznych

- z wykorzystaniem nowych metod leczenia,
- porównanie wpływu różnych rodzajów znieczulenia na kontrolę krwawienia śródoperacyjnego w operacjach endoskopowych zatok przynosowych,
- opracowanie obiektywnej metody detekcji i analizy zaburzeń drogi węchowej za pomocą skonstruowanego prototypowego urządzenia do badania węchowych potencjałów wywołanych,
- analizę kliniczną patogenezy przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa z uwzględnieniem znaczenia ekspresji genów cyclooxygenase-2, PERIOSTIN, INTERLEUKIN-1 BETA, INTERLEUKIN-4 i INTERLEUKIN-13,
- znaczenie procesów naprawy DNA i polimorfizmów genów: OGG1, MUTYH, RAD51, XPD, XRCC1 i XRCC3 dla diagnostyki i terapii nowotworów głowy i szyi, – grant N301 09932/3581 Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (2010 r.),
- możliwości biologii molekularnej z wykorzystaniem procesów naprawy DNA i polimorfizmów genów: OGG1, MUTYH, RAD51, XPD, XRCC1 i XRCC3 w rozpoznawaniu i leczeniu nowotworów głowy i szyi, – grant N403 2955 33 Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (2011 r.). ●

PIŚMIENNICTWO

- Dudkiewicz Z., Rajczyk B. (1997) Szpital Kliniczny Wojskowej Akademii Medycznej 1937-1997. Łódź: IntroLigare.
- Olszewski J. (1993) Jubileusz płk. prof. dr hab. n. med. Piotra Zalewskiego. Biul. WAM 36(1/4), 96-105.
- Pikoń K. (2006) Złota księga nauki polskiej. Naukowcy zjednoczonej Europy. Gliwice: Mastemedia.
- Zalewski P., Felchner A., Marmura C., Olszewski J. (1995) Wybrane problemy historii otolaryngologii Wojska Polskiego (1918-1995). Otolaryng. Pol. 49(supl. 23), 7-12.
- Zalewski P., Felchner A., Marmura C., Olszewski J. (1996) Laryngologia wojskowa. W: B. Latkowski (red.), Zarys historii otorynolaryngologii polskiej (1879-1995). Łódź: AM.
- Zalewski P., Olszewski J. (1995) Rys historyczny Kliniki Otolaryngologicznej Instytutu Chirurgii Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi. Otolaryng. Pol. 49(supl. 23), 21-25.
- Zalewski P., Olszewski J. (1996) Laryngologia Wojskowa – Łódź. Klinika Otolaryngologii Wojskowej Akademii Medycznej. W: B. Latkowski (red.), Zarys historii otorynolaryngologii Polskiej (1879-1995). Łódź.

MECHANIZMY MOLEKULARNE W NOWOTWORACH GŁOWY I SZYI

prof. dr hab. med. Ireneusz Majsterek¹, mgr Łukasz Markiewicz¹,
mgr Anna Walczak¹, dr med. Piotr Pietkiewicz², dr med. Jarosław Miłośki²,
prof. dr hab. med. Jurek Olszewski²

MOLECULAR MECHANISMS IN HEAD AND NECK NEOPLASM

For many years, worldwide and in Poland, neoplastic diseases occupy the second position among fatal diseases, after circulatory diseases. Molecular studies proved that the development of neoplastic diseases is influenced both by occupational factors and genetic conditions. The proper course of DNA repair in the cell allows for the maintenance of genome integrity and meets the key role in its protection from carcinogenic agents. The most commonly studied lesions that cause the development of head and neck neoplasm are polymorphisms of mutator genes, i.e. enzyme code genes in DNA repair paths. The most often studied are XRCC1 gene polymorphisms. More and more research studies confirm that double-stranded DNA breaks belong to the damages leading to carcinogenesis. Abnormalities in DNA repair can result in changes in genetic material of the cell and, consequently, in neoplastic transformation. The study results show that the cells of head and neck neoplasm are characterized by highly disturbed DNA repair process, which indicates their key role in neoplastic formation in HNSCC.

Key words:

molecular mechanism; head and neck neoplasm
(Mag. ORL, 2014, 49, XIII, 13–22)

PRACA RECENZOWANA

¹Zakład Chemii i Biochemii Klinicznej UM w Łodzi
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Ireneusz Majsterek
Pl. Hallera 1, 90-647 Łódź

²Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej
II Katedry Otolaryngologii Uniwersytetu
Medycznego w Łodzi
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. Jurek Olszewski
ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź

Choroby nowotworowe w Polsce i na świecie od wielu lat zajmują drugie miejsce po chorobach układu krążenia pod względem śmiertelności, przy czym ich udział w zgonach stale rośnie. Wysoka liczba zgonów jest często spowodowana zbyt późną lub niewłaściwą diagnozą choroby i wciąż niedostatecznie skutecznymi metodami terapii. Badania molekularne dowiodły, że na rozwój chorób nowotworowych wpływają zarówno czynniki środowiskowe, jak i uwarunkowania genetyczne. Prawidłowy przebieg procesów naprawy DNA w komórce zapewnia utrzymanie integralności genomu i pełni kluczową funkcję w jego ochronie przed działaniem czynników kancerogennych. Coraz więcej badań potwierdza, że nienaprawione uszkodzenia DNA w znaczącym stopniu przyczyniają się do karcinogenezy. Występowanie wariantów polimorficznych genów uczestniczących w systemach naprawy, a także efektywność tych mechanizmów naprawczych może kształtować podatność na rozwój chorób nowotworowych. Intensywnie poszukuje się więc nowych molekularnych czynników prognostycznych, które mogłyby tworzyć podstawę rokowania i strategii leczenia. Wykazano, że polimorfizmy w genach naprawy DNA mogą się przejawiać zmianami strukturalnymi i funkcjonalnymi białek, i w ten sposób wpływać na ryzyko rozwoju różnych typów raka.

Polimorfizmy genów naprawy DNA Znaczenie naprawy uszkodzeń jednoniciowych

Najczęściej badanymi zmianami przyczyniającymi się do rozwoju nowotworów głowy i szyi są polimorfizmy genów mutatorowych, czyli genów kodujących enzymy uczestniczące w szlakach naprawy DNA. Uszkodzenia tych białek powodują obniżoną zdolność naprawczą, czego skutkiem jest dalsza akumulacja mutacji i niestabilność genomowa, która może prowadzić do transformacji nowotworowej. Wiele badań wykazało, że polimorfizmy genów białek uczestniczących w szlakach naprawy DNA szczególnie podnoszą ryzyko zachorowania na raka przełyku.

Jednymi z najczęściej badanych są polimorfizmy genu XRCC1 kodującego białko uczestniczące w naprawie DNA przez wycinanie zasad. Brak tego białka powoduje nadwrażliwość na promieniowanie jonizujące, nadtlenek wodoru i czynniki alkilujące, co powoduje niemal 10-krotny wzrost poziomu delecji i aberracji chromosomowych. Udowodniono związek między polimorfizmami Arg194Trp, Arg280His i Arg399Gln a wzrostem ryzyka wystąpienia raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. *head and neck squamous cell carcinoma*, HNSCC). Liczne badania wykazały silną zależność między występowaniem wariantów 194Trp, 280His oraz 399Gln a ryzykiem zachorowania na nowotwory głowy i szyi. Odkryto również zależność między innym genem uczestniczącym w naprawie BER – hOGG1 a występowaniem HNSCC. W świetle wielu badań obecność wariantu Cys/Cys, a także Ser/Cys w miejscu polimorficznym Ser326Cys podnosi ryzyko zachorowalności na HNSCC.

Trzy geny białek uczestniczących w naprawie DNA przez wycinanie nukleotydów (ang. *nucleotide excision repair*, NER) mają prawdopodobnie związek z podniesionym ryzykiem zachorowania na nowotwory głowy i szyi: XPD, XPC i XPA. Gen XPD koduje białko – ATP-zależną helikazę, która uczestniczy w NER oraz w transkrypcji (jest częścią kompleksu transkrypcyjnego TFIIH). W przypadku tego genu wykazano, że homozygota C/C polimorfizmu 35931 C>A powoduje podniesienie poziomu tego ryzyka. Badania polimorfizmu poliAT (PAT) insercja/delecja w intronie 9 genu XPC wykazały, że wariant XPC-PAT +/+ i -/+ mogą mieć związek z etiologią raka. Podobną zależność wykazano w wypadku polimorfizmu XPA 5'-UTR AG, gdzie występowanie heterozygoty A/G może podnieść ryzyko zachorowania na HNSCC.

Głównym czynnikiem egzogennym, znacznie podnoszącym ryzyko rozwoju raka regionu głowy i szyi, jest niewątpliwie palenie papierosów. W dymie tytoniowym zidentyfikowano prawie 4000 związków chemicznych, w tym wiele aktywnych genotoksycznie, które oddziałują z DNA. Zawarte są w nim bardzo duże ilości policyklicznych węglowodorów aromatycznych i amin aromatycznych powodujących powstawanie adduktów z DNA tzw. *bulky lesions*, jak również reaktywnych form tlenu, będących główną przyczyną powstawania 8-oksoguaniny.

Modyfikacje DNA zwykle prowadzą do mutagenyzy i niestabilności genomowej. Uszkodzenia mogą blokować transkrypcję i replikację DNA, wywołując zaburzenia w regulacji punktów kontrolnych cyklu komórkowego, a tym samym

zainicjowanie procesu nowotworzenia. Niezbędne do prawidłowego funkcjonowania komórki są zatem poprawnie działające systemy naprawy DNA. Takie defekty, zmniejszające zdolność do naprawy uszkodzeń DNA, obserwuje się w wielu typach komórek nowotworowych. Zróżnicowanie form allelicznych danego genotypu może fenotypowo objawiać się różną aktywnością białek uczestniczących w systemach naprawy DNA, a przez to indywidualną osobniczą podatnością na dalsze uszkodzenia materiału genetycznego. Śliwiński i in. (2011) przeprowadzili analizę efektywności naprawy uszkodzeń DNA oraz określili znaczenie wariantów polimorficznych genów naprawy DNA: MUTYH i OGG1 dla występowania nowotworów głowy i szyi. Doświadczenia prowadzono na komórkach linii HTB-43 będących komórkami raka płaskonabłonkowego krtani, na limfocytach krwi obwodowej pacjentów z HNSCC oraz limfocytach pochodzących od osób, u których nie stwierdzono HNSCC ani innych nowotworów. Wykazali oni statystycznie znamienne spadki efektywności naprawy NER ($P < 0,001$) i BER ($P < 0,01$) w komórkach HTB-43 w porównaniu z komórkami kontrolnymi (*in vitro* BER/NER assay). W przypadku limfocytów od pacjentów z HNSCC zaobserwowano również spadek efektywności naprawy NER ($P < 0,001$) w porównaniu z kontrolą. Następnie stwierdzono, że w przypadku genu OGG1, zaangażowanego w szlak BER, obecność genotypu Ser326Cys (OR = 6,38; CI = 3,63–11,19) lub Cys326Cys (OR = 4,48; CI = 1,67–12,02) lub allele 326Cys (OR = 3,23; PU = 2,28–4,58) może być związana z podwyższonym ryzykiem występowania HNSCC, co potwierdziło wyniki otrzymane w innych populacjach. Nie wykryto natomiast związku pomiędzy polimorfizmem Tyr165Cys genu MUTYH a występowaniem HNSCC.

Dotychczasowe doniesienia dodatkowo potwierdzają przypuszczenia dotyczące zaburzonych procesów naprawy DNA w limfocytach krwi obwodowej pacjentów z HNSCC. W przeprowadzonych badaniach wykazano podwyższony poziom uszkodzeń endogennych oraz obniżoną efektywność naprawy. Ponadto Iwakawa i in. (2005) wykorzystując metodę testu kometowego (ang. *comet assay*), porównali poziom uszkodzeń DNA indukowanych w komórkach pozyskanych od pacjentów z HNSCC i osób potencjalnie zdrowych. Poziom uszkodzeń w przypadku pacjentów z HNSCC był wyższy w porównaniu z kontrolą. Wyniki te zostały potwierdzone przez rezultaty późniejszych badań Saha i in. (2008), którzy również zaobserwowali wolniejszą naprawę

uszkodzeń indukowanych w przypadku limfocytów od pacjentów z nowotworami głowy i szyi w porównaniu z kontrolą. Należy zauważyć, że w przeprowadzonych badaniach ocenie poddano globalną naprawę DNA bez uwzględnienia specyficznych mechanizmów naprawy aktywowanych zależnie od charakteru uszkodzenia.

Wiele źródeł wskazuje, że system NER odpowiada za usuwanie szerokiego spektrum uszkodzeń DNA, zaczynając od adduktów powstałych w wyniku działania promieniowania UV, policyklicznych węglowodorów aromatycznych i amin aromatycznych po uszkodzenia generowane przez niektóre leki antynowotworowe, takie jak np. cis-DDP. Liczne badania potwierdzają obecność adduktów PAH:DNA w materiale pochodzącym z nowotworów otaczających tkanek i leukocytów krwi obwodowej pacjentów. W tym samym materiale stwierdza się również wysoki poziom alkilowanej guaniny. Należy również zauważyć, że cisplatyna najprawdopodobniej reaguje z wieloma innymi elementami w różnych przedziałach komórkowych, jak np.: DNA, RNA, białka, fosfolipidy błonowe i mikrofilamenty wchodzące w skład cytoszkieletu. Wyniki zaprezentowane przez Śliwińskiego i in. (2011) potwierdziły znaczący spadek efektywności naprawy w systemie NER w komórkach nowotworowych raka krtani linii HTB-43 oraz w limfocytach krwi obwodowej pacjentów z HNSCC w porównaniu z limfocytami pochodzącymi od osób, u których nie wykryto nowotworów. Dalszy spadek poziomu naprawy stwierdzono po zastosowaniu promieniowania UV lub cisplatyny. Na poziomie molekularnym może to tłumaczyć fakt, iż w przypadku wspomnianego genu XPD, którego produkt białkowy bierze udział w systemie naprawy NER, ustalono, że polimorfizm Lys751Gln ma istotne znaczenie w kształtowaniu podatności na nowotwory głowy i szyi. Gen XPD dzięki alternatywnemu składaniu może kodować nawet 11 różnych białek, a wśród nich ludzkie białko XPD o właściwościach helikazy zależnej od DNA. Dotychczasowe badania wykazały istnienie 17 miejsc polimorficznych w tym genie, przy czym z największą częstością występuje polimorfizm Lys751Gln, które również kształtują ryzyko wystąpienia HNSCC.

Uszkodzenia DNA w komórkach pozyskanych od pacjentów z nowotworami głowy i szyi mogą być spowodowane wieloma czynnikami, m.in. wynikać, jak się okazuje, z preferowanej diety. Nitrozoaminy, obecne w znacznych ilościach w dymie tytoniowym, powstają również w niewłaściwie przechowywanej (sfermentowanej) żywności. Mogą być one źródłem alkilowanych

zasad azotowych. Uszkodzenia te są usuwane głównie przez system naprawy BER. Ponadto niektóre doniesienia wskazują na udział systemu BER w naprawie uszkodzeń powodowanych przez niektóre epoksydy dihydrodioli (ang. *dihydrodiol epoxides*), takich jak: BADE-II (ang. (\pm) -*benz[a]anthracene-trans8,9dihydrodiol-10,11-epoxide*) i CDE (ang. (\pm) -*chrysene-trans-1,2-dihydrodiol-3,4-epoxide*). Rezultaty przeprowadzonych badań pokazują spadek poziomu naprawy BER w komórkach nowotworowych linii HTB-43 w porównaniu z poziomem naprawy w limfocytach pochodzących od osób, u których nie stwierdzono nowotworu. Wcześniejsze doniesienia wiążą polimorfizmy genów naprawy BER z predyspozycją do rozwoju raka płaskonabłonkowego. Stwierdzono, że w przypadku genu XRCC1 (ang. *X-ray repair cross complementing group 1*) obecność allelu 399Gln obniża skuteczność naprawy systemu BER oraz zwiększa ryzyko wystąpienia raka głowy i szyi u osób palących tytoń. 8-oksoguanina (8-oxoG), będąca jednym z najczęstszych uszkodzeń DNA, powstających w wyniku stresu oksydacyjnego, zaangażowanym w proces kancerogenezy, jest usuwana przez enzymy szlaku BER. Wyniki poprzednich badań wskazują, że glikozylaza OGG1 jest głównym enzymem zaangażowanym w usuwanie 8-oxoG. Rezultaty badań własnych pokazują, że w przypadku genu OGG1 genotypy: heterozygotyczny Ser326Cys oraz homozygotyczny Cys326Cys mogą powodować podwyższenie ryzyka zachorowania na płaskonabłonkowego raka regionu głowy i szyi. Znaczący wzrost ryzyka rozwoju HNSCC u heterozygot Ser326Cys, jak również u homozygot Cys326Cys, potwierdzają wyniki otrzymane przez Elahi i in. (2002). Wzrost ryzyka rozwoju płaskonabłonkowego raka płuc w przypadku homozygot Cys326Cys zaobserwowano również w populacji japońskiej. Pozytywna korelacja została także wykazana dla występowania raka przełyku w populacji chińskiej. Stwierdzono również częstą utratę heterozygotyczności w rejonie tego genu w nowotworach nerki i płuc. Najprawdopodobniej jest to związane z tym, że z wariantem polimorficznym 326Cys wiąże się zmniejszona częstość wycinania 8-oxoG. Inne źródła potwierdzają tę teorię, wykazując, że białko kodowane przez wariant polimorficzny 326Ser wykazuje większą zdolność naprawy uszkodzeń DNA niż białko kodowane przez allel 326Cys. Jako powód zmniejszonej częstości wycinania przez białko kodowane przez allel 326Cys rozpatruje się również brak stymulacji przez białko APEX1, które jest głównym białkiem naprawczym dla miejsc apirymidyno-

wych i apurynowych w DNA komórek ssaków. Szacuje się, że odpowiada ono za hydrolizę wiązania fosfodiesterowego aż w 95% miejsc AP. Dodatkowo białko to działa nie tylko jako AP endonukleaza, ale też jako czynnik modyfikujący wiele innych czynników, wliczając w to: Fos, Jun, NF-κB, czynnik HIF-1α (ang. *hypoxia-inducible factor*), HLF (ang. *HIF-like factor*) oraz białko TP53. Zaangażowanie białka TP53 w proces naprawy 8-oxoguaniny potwierdzają wyniki ostatnich badań, w których wykazano, że białko to łączy się z elementami promotora genu OGG1, będąc tym samym jednym z głównych regulatorów jego ekspresji.

Śliwiński i in. (2011) zaprezentowali również badania dotyczące związku pomiędzy występowaniem HNSCC a polimorfizmem Tyr165Cys genu MUTYH, który nie był uprzednio badany w polskiej populacji. Glikozylaza MUTYH wycina adeninę z błędnej pary A:8-oxoG, zapobiegając tym samym transwersji G:C>T:A. Najnowsze dane eksperymentalne pokazują, że zmutowane formy recesywne (165Cys) genu MUTYH kodującego enzym biorący udział w szlaku BER predysponują do powstawania raka. Kasahara i in. (2008) wiążą ryzyko rozwoju raka jelita grubego z wariantem Gln324His genu MUTYH. Dane te potwierdzają ważną funkcję genu MUTYH w procesie neoplazji nowotworów jelita grubego, chociaż Görgens i in. (2007) nie wykazali żadnej korelacji pomiędzy polimorfizmami Val22Met, Gln324His i Val315Met genu MUTYH ze wzrostem ryzyka wystąpienia HNSCC. Wyniki otrzymane przez Śliwińskiego z zespołem (2011) również sugerują brak związku pomiędzy występowaniem HNSCC a kolejnym badanym polimorfizmem Tyr165Cys genu MUTYH.

Produkt pojedynczego genu zwykle może mieć mniejsze znaczenie dla kształtowania ryzyka występowania raka niż kombinacje wielogenowe badanych polimorfizmów. Ryzyko to wzrasta, gdy geny te należą do tego samego systemu naprawy DNA. Wyniki zespołu Śliwińskiego (2009, 2011) pokazują, że jednoczesne wystąpienie genotypów Tyr165Tyr/Cys326Cys lub Tyr165Cys/Ser326Cys dla kombinacji genów MUTYH i OGG1 może podwyższać ryzyko występowania nowotworów regionu głowy i szyi, podczas gdy genotyp Tyr165Tyr/Ser326Ser lub Tyr165Cys/Ser326Ser może wykazywać efekt ochronny dla występowania HNSCC. Jednocześnie brak związku pomiędzy występowaniem HNSCC a polimorfizmem Tyr165Cys genu MUTYH pozwala sądzić, że ważniejsze dla inicjacji procesu nowotworzenia mogą być warianty polimorficzne genu OGG1.

Rola polimorfizmów naprawy dwuniciowych pęknięć DNA przez rekombinację homologiczną (HRR)

Coraz więcej badań potwierdza, że dwuniciowe pęknięcia DNA są tym spośród wielu rodzajów uszkodzeń, które w znaczącym stopniu przyczyniają się do karcinogenezy. Są one naprawiane głównie przez niehomologiczne łączenie końców i przez rekombinację homologiczną. Występowanie wariantów polimorficznych genów uczestniczących w tych systemach, a także efektywność tych mechanizmów naprawczych mogą kształtować podatność na rozwój chorób nowotworowych. Intensywnie poszukuje się więc nowych molekularnych czynników prognostycznych, które mogą być podstawą rokowania i stosowania skutecznych strategii leczenia. Wykazano, że polimorfizmy w genach naprawy DNA mogą przejawiać się zmianami strukturalnymi i funkcjonalnymi białek, i w ten sposób wpływać na ryzyko pojawienia się raka.

Białka RAD51 i XRCC3 są niezbędnymi składnikami procesu HRR. Komórki prokariotyczne i eukariotyczne z upośledzonym systemem naprawy przez rekombinację homologiczną są znacznie bardziej wrażliwe na promieniowanie jonizujące i czynniki indukujące powstawanie wiązań krzyżowych w DNA. Komórki XRCC3-defektywne po ekspozycji na promieniowanie jonizujące mają zaburzony mechanizm gromadzenia białek RAD51 w miejscu uszkodzenia DNA. Komórki te charakteryzują się również dużą niestabilnością genetyczną i większą wrażliwością na czynniki uszkadzające DNA.

Istnieje wiele doniesień na temat znaczenia polimorfizmów genów RAD51 i XRCC3 w rozwoju nowotworów u ludzi. Najczęściej badanym polimorfizmem genu XRCC3 jest polimorfizm Thr241Met, wynik tranzykcji C>T w eksonie 7 (rs861539). Miejsce polimorficzne w pozycji C722T tego genu znajduje się w sekwencji kodującej aminokwas zlokalizowany w centrum aktywnym białka. Wyniki badań dotyczących polimorfizmu Thr241Met genu XRCC3 jako czynnika ryzyka dla różnych rodzajów raka są sprzeczne. Wykazano związek między wariantami polimorficznymi tego genu a zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia raka płuca, piersi i pęcherza moczowego. Nie stwierdzono zależności w przypadku nowotworów skóry, jajnika i endometrium.

Stosunkowo niewiele danych poddaje analizie znaczenie polimorfizmu Thr241Met genu XRCC3 w nowotworach głowy i szyi. Kiethubthetw i in. (2006). wykazali, że występowanie wariantu 241Met zwiększa trzykrotnie ryzyko

zachorowania na nowotwory jamy ustnej. Badania na populacji belgijskiej wykazały natomiast związek genotypu Thr241Met (OR = 2,05; p = 0,02) z podniesionym ryzykiem wystąpienia nowotworów głowy i szyi. Kolejne badania przeprowadzone na populacji amerykańskiej nie potwierdziły związku polimorfizmu Thr241Met genu XRCC3 ze zwiększonym ryzykiem występowania nowotworów głowy i szyi. Przytoczone dane wskazują na znaczne zróżnicowanie w rozkładzie alleli Thr241Met genu XRCC3 wśród różnych populacji.

Kolejnym badanym polimorfizmem, który może mieć związek z ryzykiem wystąpienia nowotworów głowy i szyi, był polimorfizm G135C (c.-3429 G>C; rs1801320) genu RAD51. Gen RAD51 koduje główne białko systemu naprawy HRR, odpowiedzialne za inwazję naprawianej nici DNA do nieuszkodzonej homologicznej chromatydy. Polimorfizm G135C występuje w regionie niekodującym 5'UTR i może zmieniać stabilność mRNA oraz efektywność translacji, prowadząc do zmiany poziomu białka RAD51. Badania wykazały związek tego polimorfizmu ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi. Wykazano także efekt ochronny tego polimorfizmu u nałogowych palaczy. Kolejne badania, przeprowadzone na populacjach hiszpańskiej, afroamerykańskiej i kaukaskiej, wykazały również związek między polimorfizmami Ala17893Gly i Thr241Met genu XRCC3 a rozwojem stanów przedrakowych w jamie ustnej. Tylko dwa zespoły naukowców badały związek polimorfizmu G135C genu RAD51 z ryzykiem rozwoju HNSCC. Werbrouck i in. (2008) badając populację belgijską, wykazali efekt ochronny heterozygoty G135C, natomiast Lu i in. (2007) nie znaleźli związku między polimorfizmem tego genu a zapadalnością na nowotwory głowy i szyi u osób rasy białej. Odkryto również zależność między polimorfizmami w genach naprawy przez rekombinację homologiczną a rakiem występującym w rejonie głowy i szyi.

Werbrouck i in. (2008) stwierdzili, że wariant 722C>T genu XRCC3 znacznie zwiększa ryzyko HNSCC. Najsilniejszy związek ustalono dla heterozygot (skorygowany OR = 2,05, p = 0,02). Dla wariantu homozygotycznego skorygowany OR = 1,77 nie był statystycznie istotny (p = 0,13). Ponadto rozkład genotypów nie różnił się w przypadku grupy badanej i kontroli dla polimorfizmów 1843 A>G oraz 562A>G. Śliwinski i in. (2010) przeprowadzili badania kliniczno-kontrolne w celu znalezienia związku między HNSCC i/lub zmianami przednowotworowymi w krtani (ang. *precancerous hyperplastic laryn-*

geal lesions, PHL) a polimorfizmami G135C genu RAD51 i C722T genu XRCC3. Stwierdzili oni związek między PHL i wariantami 722CT (OR = 6,67, 95% CI = 3,02–14,74), jak również 722TT (OR = 4,65, 95% CI = 2,30–9,43) genu XRCC3. Podobną zależność zaobserwowano między tymi genotypami a HNSCC (odpowiednio OR = 2,59, 95% CI = 1,61–4,16 oraz OR = 5,54, 95% CI = 3,22–9,52). Wykazano również związek między PHL (OR = 6,04, 95% CI = 3,69–9,90) i HNSCC (OR = 6,04, 95% CI = 3,69–9,90) a wariantem 135GC genu RAD51. Odkryli również związek między wymienionymi wariantami polimorficznymi genów XRCC3 lub RAD51 i paleniem tytoniu w PHL (odpowiednio OR = 2,85–10,28 i 1,82–7,35) oraz u pacjentów z HNSCC (odpowiednio OR = 2,94–13,93 i 1,36–3,94). Podobnie, spożycie alkoholu skorelowane z określonymi wariantami polimorficznymi wpływało na większą częstość występowania PHL (odpowiednio OR = 3,44–6,12 i 3,52–8,43), jak również HNSCC (odpowiednio OR = 2,71–7,01 i 2,33–4,62).

Efektywność naprawy dwuniciowych pęknięć DNA w nowotworach głowy i szyi

Nieprawidłowości w naprawianiu uszkodzeń DNA mogą doprowadzić do zmian w materiale genetycznym komórki, czego skutkiem może być transformacja nowotworowa. Mutacje i polimorfizmy w genach kodujących białka mechanizmów naprawy mogą wywoływać zmiany w ich strukturze, prowadząc do zaburzeń w funkcjonowaniu szlaków naprawy DNA. To z kolei wpływa na skuteczność naprawy uszkodzeń DNA, kształtując podatność na powstawanie i rozwój choroby nowotworowej. Naprawa pęknięć dwuniciowych DNA (DSBs) jest szczególnie ważna dla zachowania stabilności i integralności genomu.

Dwuniciowe pęknięcia DNA są usuwane głównie za pomocą NHEJ lub HRR. Eksperymenty wykazały, że nieefektywna naprawa uszkodzeń DNA jest jedną z kluczowych przyczyn kancerogenezy. Dostępne w literaturze dane opisują badania z zastosowaniem metody kometowej, określające kinetykę naprawy uszkodzeń DNA w komórkach HNSCC. Wykazały one podwyższony poziom uszkodzeń endogennych i obniżoną skuteczność naprawy DNA w limfocytach osób z nowotworami głowy i szyi w porównaniu z limfocytami osób zdrowych po ekspozycji na promieniowanie γ . Może to świadczyć o niestabilności genomowej w limfocytach pacjentów z HNSCC. W komórkach tych po 15 min inkubacji naprawczej odnotowano również wyższy poziom uszkodzeń DNA i obniżoną kinetykę naprawy w po-

równaniu z limfocytami osób z grupy kontrolnej. Podobne rezultaty w swoich pracach przedstawił Rusin i in. (2009).

Przytoczone badania, przeprowadzone z zastosowaniem metody kometowej w wersji alkalicznej, dotyczyły kinetyki naprawy pęknięć jedno- i dwuniciowych DNA oraz miejsc alkalicznie labilnych. Nie oceniały jednak specyficznie efektywności naprawy DSBs. W celu oceny kinetyki naprawy tylko pęknięć dwuniciowych DNA należało wykorzystać technikę badającą jedynie ten szczególny typ uszkodzeń DNA, np. metodę z rzadko tnącą endonukleazą I-SceI. Metoda ta wymaga jednak użycia linii komórek stabilnych transformantów, zawierających konstrukty z miejscami cięcia dla I-SceI. Liang i Jasin (1999) opracowali modyfikację tej metody: test TAK (ang. *extrachromosomal assay for DNA double-strand break repair, TAK assay*), który pozwala na badanie efektywności naprawy pęknięć dwuniciowych DNA w dowolnym typie komórek ssaków bez konieczności otrzymania i selekcji stabilnych linii komórkowych z miejscem cięcia dla I-SceI. Test ten umożliwia określenie efektywności zarówno NHEJ, jak i HRR w naprawie DSBs.

Eksperyment przeprowadzony testem TAK przez Walczak i in. (2012) nie wykazał jednak różnic w efektywności naprawy pęknięć dwuniciowych DNA w limfocytach pacjentów z HNSCC w porównaniu z limfocytami osób, u których nie zdiagnozowano nowotworów. Może to świadczyć, że w zaburzeniach kinetyki naprawy wykazanych przez Iwakawa i in. (2005) oraz Saha i in. (2008) główną rolę odgrywają inne rodzaje uszkodzeń niż dwuniciowe pęknięcia DNA, takie jak uszkodzenia oksydacyjne, miejsca apurynowe lub pirymidynowe, alkilowane zasady czy wiązania krzyżowe DNA. Analizie naprawy pęknięć dwuniciowych na drodze HRR i NHEJ z zastosowaniem testu TAK poddano również linie komórek nowotworowych. Wykazała ona znaczące różnice w poziomach naprawy między komórkami docelowymi nowotworów głowy i szyi a limfocytami z krwi obwodowej pacjentów z HNSCC oraz osób potencjalnie zdrowych. Wyniki badań pokazują znaczną przewagę systemu NHEJ nad HRR we wszystkich badanych typach komórek. Największe różnice w efektywności tych napraw były widoczne w liniach komórek nowotworowych. Wynosiły one 3887 kolonii/ μ g DNA dla komórek linii HTB-43 i 3900 kolonii/ μ g DNA dla komórek linii SCC-25. W limfocytach różnica ta była znacząco niższa i wynosiła 2514 kolonii/ μ g DNA dla komórek z krwi obwodowej pacjentów ze zdiagnozowanymi nowotworami

głowy i szyi oraz 2715 kolonii/ μ g DNA dla limfocytów osób, u których nie stwierdzono występowania nowotworów. NHEJ jest szlakiem bardziej korzystnym dla komórki i pozwala na szybsze usunięcie uszkodzeń niż HRR. Naprawa przez niehomologiczne łączenie końców jest jednak procesem niedokładnym, w konsekwencji może promować niestabilność genomową.

Zaburzenia w naprawie DSBs, które obserwuje się w komórkach nowotworowych w kontekście przedstawionych badań, mogą być spowodowane defektem mechanizmu naprawy DNA przez rekombinację homologiczną. Jednakże znaczne różnice w efektywności naprawy DSBs, wykazane pomiędzy limfocytami a liniami komórkowymi, sugerują, że badania te powinny być prowadzone przede wszystkim na komórkach docelowych nowotworu. Ponadto przytoczone wyniki mogą świadczyć o strukturalnych i funkcjonalnych zmianach w białkach naprawczych, spowodowanych istnieniem wariantów polimorficznych genów naprawy HRR związanych z podwyższonym ryzykiem HNSCC. Dlatego wydaje się, że warianty polimorficzne genów związanych ze szlakami naprawy pęknięć dwuniciowych DNA mogą się stać istotnymi markerami, których obecność świadczy o zwiększonym ryzyku rozwoju HNSCC. Badania profilu ekspresji i aktywności biologicznej genów RAD51 i XRCC3 *in vivo* pozwolą także na lepsze zrozumienie zależności między podłożem molekularnym choroby nowotworowej a ryzykiem jej wystąpienia. Uzyskane wyniki potwierdzają konieczność dalszych badań mechanizmów naprawy pęknięć dwuniciowych DNA jako jednego z kluczowych elementów, które mogą się przyczyniać do niestabilności genomowej w nowotworach głowy i szyi.

Inne szlaki w HNSCC

Kinazy 3-fosfoinozytolu (ang. *phosphoinositide 3-kinases, PI3K*) to rodzina powiązanych enzymów, które odgrywają główną rolę w ważnych komórkowych mechanizmach regulacyjnych. Kinazy PI3K są zdolne do fosforylowania pozycji 3'-OH fosfoinozytydu lipidów (PI), generując z lipidów wtórne przekaźniki sygnału komórkowego. Ich zadaniem jest regulacja wielu procesów biologicznych, w tym wzrostu komórek, różnicowania, przeżycia, proliferacji i migracji. Sygnalizacja szlaku PI3K-AKT pełni kluczową funkcję w kształtowaniu predyspozycji do nowotworów przez wiele białek efektorowych, tj. cyklinę D1, która oddziałuje na progresję cyklu komórkowego i proliferację, hamowanie kinazy 3 syntazy glikogenu (ang. *glycogen synthase*

kinase 3, GSK3), prowadzi do zwiększonego metabolizmu glukozy, zahamowania białek FOX (ang. *forkhead box*), wpływa na proliferację i działa antyapoptotycznie. Natomiast regulacja sygnalizacji szlaku mTOR/TSC1/TSC2 wpływa na metabolizm białek i wzrost komórek. Sygnalizacja PI3K (konkretnie klasa IA PI3K) jest inicjowana przez receptorowe kinazy tyrozynowe (ang. *receptor tyrosine kinases*, RTK). Podjednostka regulacyjna p85 jest niezbędna w aktywacji klasy 1A PI3K przez RTK. Nieprawidłowości w tym procesie (np. amplifikacja receptora HER2) są częstą cechą wielu typów nowotworów. Liczne doniesienia wskazują, że genetyczne aberracje szlaku PI3K są powszechne w nowotworach głowy i szyi. Na przykład mutacje genu PIK3CA odnotowano w 6–20% guzów regionu głowy i szyi. Ponadto zasugerowano, że ugruntowane onkogenne (kanoniczne) mutacje PIK3CA są szczególnie powszechne w HPV-dodatnich próbkach guza. Wydaje się, że PIK3CA jest często wzmacniany, choćby przez zwiększenie liczby kopii, które jest charakterystyczne dla HNSCC. Odnotowano także inne aberracje genetyczne w szlaku PI3K, w tym mutacje PIK3R1, utratę supresorów nowotworu INPP4/PHLPP, mutacje genu AKT i jego amplifikacje, aberracje genów TSC1/2 oraz PDK1 lub utratę NF2. Należy również zauważyć, że amplifikacja niektórych RTK powoduje uzależnienie szlaku PI3K (np. ErbB2) od EGFR, który jest amplifikowany w 10–15% przypadków HNSCC, dlatego też sygnalizacja nie może polegać wyłącznie na PI3K.

Aktywowane kinazy PI3 generują (3,4,5) 3-fosfatydyloinozytol (PtdIns) działający jako kluczowy, drugorzędowy przekaźnik, który wyzwala kilka dalszych sygnałów i reguluje procesy komórkowe. Poziom PtdIns (3,4,5) jest ściśle regulowany przez aktywność fosfatazy PTEN, będącej jednym z głównych białek supresorowych guza. PTEN funkcjonalnie antagonizuje aktywność PI3K przez wewnętrzną aktywność fosfatazy lipidowej, która zmniejsza komórkową pulę PtdIns (3,4,5) P3 PtdIns konwertującego (3,4,5) P3 z powrotem do fosfatydyloinozytolu-4,5-bisfosforanu PtdIns ([4,5]P2). Utrata PTEN powoduje zwiększoną sygnalizację przez szlak PI3K, co prowadzi do promowania procesu nowotworzenia. Jest to mechanizm powszechny w nowotworach głowy i szyi oraz w wielu innych typach nowotworów. Co ciekawe, wiele guzów z utratą funkcji białka PTEN przekazuje sygnał przede wszystkim za pomocą sygnału p110beta (podjednostka kinazy PIK3CB), co ma duże znaczenie dla doboru odpowiedniego leku. Stwierdzono, że utrata supresorów nowotworowych,

takich jak PTEN, występuje bardzo powszechnie, chociaż mutacje mogą być głównym mechanizmem utraty aktywności PTEN w HNSCC.

Rodzina białek NOTCH składa się z 4 receptorów (NOTCH1–4), które współdziałają z dwiema rodzinami ligandów: podobnych do ligandów Delta (ang. *delta-like*: Dll1, Dll3 i Dll4) i Jagged (Jag1 i Jag2), które są zwykle związane z błoną komórkową. Po związaniu liganda dochodzi do podwójnego cięcia receptora przez metaloproteinazę ADAM i gamma-sekretazę, co powoduje uwolnienie domeny wewnątrzkomórkowej (NICD). Domena NICD po związaniu się z kompleksem CSL/MAM jest zdolna do wiązania DNA i promowania transkrypcji. Sygnalizacja NOTCH jest traktowana jako pronowotworowa dzięki odkrytym mutacjom aktywującym, obserwowanym w genach dla receptorów NOTCH lub ich regulatorów w komórkach T ostrej białaczki limfoblastycznej (T-ALL), przewlekłej białaczki limfatycznej, w chłoniakach. Mutacje domen heterodimeryzacyjnych (HD) NOTCH1 powodują niezależną od liganda aktywację proteolityczną opisaną w wielu przypadkach T-ALL. Wspomniane mutacje powodują aktywację HES1, co z kolei hamuje transkrypcję PTEN. Wykazano, że utrata PTEN jest mechanizmem oporności na hamowanie NOTCH1 w leczeniu T-ALL. Niedawno kilka zespołów badawczych, stosując sekwencjonowanie eksomowe nowej generacji doniosło, że mutacje NOTCH są drugą co do częstości grupą mutacji po mutacjach TP53 w nowotworach głowy i szyi, skóry i raku płaskonabłonkowym płuc (SCC). Rola sygnalizacji NOTCH w SCC jest nadal niejasna. Choć sygnalizacja NOTCH promuje terminalne różnicowanie keratynocytów i jest negatywnie regulowana przez szlak EGFR. Kinaza c-Jun aktywowana przez EGFR hamuje p53 i NOTCH1 w SCC, a blokada EGFR indukuje różnicowanie keratynocytów przez NOTCH. Stąd zainteresowanie sygnalizacją NOTCH w HNSCC to identyfikacja szlaków, które są rozregulowane po inaktywacji NOTCH i które przekazują w komórkach sygnał proliferacji i/lub przeżycia.

Podsumowanie

Wyniki badań pokazują, że komórki raka głowy i szyi charakteryzują się wysoce zaburzonym procesem naprawy DNA, co sugeruje kluczowe znaczenie tych mechanizmów w procesie nowotworzenia w przypadku HNSCC. Należy więc wnioskować, że niska skuteczność naprawy uszkodzeń DNA może wywoływać zjawisko niestabilności genomowej, które może z kolei promować proces transformacji nowotworowej i/lub progresji komórek raka płaskonabłonkowe-

go głowy i szyi. Nie ulega wątpliwości, że badania i rozwój terapii HNSCC są ściśle uzależnione od szczegółowej analizy zmienionych szlaków molekularnych, zaangażowanych w patogenezę, co w przyszłości spowoduje, że podejście tera-

peutyczne do tej choroby będzie bardziej bezpośrednie i ukierunkowane. Ponieważ tylko zrozumienie fundamentalnych zmian molekularnych może poprawić nasze możliwości leczenia chorób nowotworowych. ●

PIŚMIENNICTWO

- Achanta G., Huang P. (2004) Role of p53 in sensing oxidative DNA damage in response to reactive oxygen species-generating agents. *Cancer Res.* 64(17), 6233-6239.
- Agrawal N. i in. (2011) Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. *Science* 333(6046), 1154-1157.
- Auranen A. i in. (2005) Polymorphisms in DNA repair genes and epithelial ovarian cancer risk. *Int. J. Cancer.* 117(4), 611-618.
- Boiteux S., Radicella J.P. (2000) The human OGG1 gene: structure, functions, and its implication in the process of carcinogenesis. *Arch. Biochem. Biophys.* 377(1), 1-8.
- Braithwaite E., Wu X., Wang Z. (1999) Repair of DNA lesions: mechanisms and relative repair efficiencies. *Mutat. Res.* 424 (1-2), 207-219.
- Bray S.J. (2006) Notch signalling: a simple pathway becomes complex. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 7(9), 678-689.
- Burma S., Chen B.P., Chen D.J. (2006) Role of non-homologous end joining (NHEJ) in maintaining genomic integrity. *DNA Repair (Amst.)* 5(9-10), 1042-1048.
- Chatterjee A. i in. (2006) The effect of p53-RNAi and p53 knockout on human 8-oxoguanine DNA glycosylase (hOgg1) activity. *FASEB J.* 20(1), 112-114.
- Demokan S. i in. (2005) Polymorphisms of the XRCC1 DNA repair gene in head and neck cancer. *Pathol. Oncol. Res.* 11(1), 22-25.
- Dherin C. i in. (1999) Excision of oxidatively damaged DNA bases by the human alpha-hOgg1 protein and the polymorphic alpha-hOgg1(Ser326Cys) protein which is frequently found in human populations. *Nucleic Acids Res.* 27(20), 4001-4007.
- Elahi A. i in. (2002) The human OGG1 DNA repair enzyme and its association with orolaryngeal cancer risk. *Carcinogenesis* 23(7), 1229-1234.
- Engelman J.A. (2009) Targeting PI3K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations. *Nat. Rev. Cancer* 9(8), 550-562.
- Friedberg E.C. (2001) How nucleotide excision repair protects against cancer. *Nat. Rev. Cancer* 1(1), 22-33.
- Gajecka M. i in. (2005) Reduced DNA repair capacity in laryngeal cancer subjects. A comparison of phenotypic and genotypic results. *Adv. Otorhinolaryngol.* 62, 25-37.
- Garcia-Closas M. i in. (2006) Polymorphisms in DNA double-strand break repair genes and risk of breast cancer: two population-based studies in USA and Poland, and meta-analyses. *Hum. Genet.* 119(4), 376-388.
- Godthelp B.C. i in. (2002) Mammalian Rad51C contributes to DNA cross-link resistance, sister chromatid cohesion and genomic stability. *Nucleic Acids Res.* 30(10), 2172-2182.
- Goode E.L., Ulrich C.M., Potter J.D. (2002) Polymorphisms in DNA repair genes and associations with cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 11(12), 1513-1530.
- Görgens H. i in. (2007) Analysis of the base excision repair genes MTH1, OGG1 and MUTYH in patients with squamous oral carcinomas. *Oral Oncol.* 43(8), 791-795.
- Griffin C.S. (2002) Aneuploidy, centrosome activity and chromosome instability in cells deficient in homologous recombination repair. *Mutat. Res.* 504(1-2), 149-155.
- Hallberg O. (2008) A reduced repair efficiency can explain increasing melanoma rates. *Eur. J. Cancer Prev.* 17(2), 147-152.
- Han J. i in. (2004) Genetic variations in XRCC2 and XRCC3 are not associated with endometrial cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 13(2), 330-331.
- Han J. i in. (2004) Polymorphisms in DNA double-strand break repair genes and skin cancer risk. *Cancer Res.* 64(9), 3009-3013.
- Hoeijmakers J.H. (2001) Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* 411(6835), 366-374.
- Holsinger F.C. i in. (2013) Biomarker-directed therapy of squamous carcinomas of the head and neck: targeting PI3K/PTEN/mTOR pathway. *J. Clin. Oncol.* 31(9), e137-140.
- Hsieh L.L. i in. (2003) The XRCC1 399Gln polymorphism and the frequency of p53 mutations in Taiwanese oral squamous cell carcinomas. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 12(5), 439-443.
- Huang W.Y. i in. (2005) Selected genetic polymorphisms in MGMT, XRCC1, XPD, and XRCC3 and risk of head and neck cancer: a pooled analysis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 14(7), 1747-1753.
- Iwakawa M. i in. (2005) DNA repair capacity measured by high throughput alkaline comet assays in EBV-transformed cell lines and peripheral blood cells from cancer patients and healthy volunteers. *Mutat. Res.* 588(1), 1-6.
- Jackson S.P. (2002) Sensing and repairing DNA double-strand breaks. *Carcinogenesis* 23(5), 687-696.
- Jacobsen N.R. i in. (2003) No association between the DNA repair gene XRCC3 T241M polymorphism and risk of skin cancer and breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 12(6), 584-585.
- Jamieson E.R. i in. (1999) Structural and kinetic studies of a cisplatin-modified DNA icosamer binding to HMG1 domain B. *J. Biol. Chem.* 274(18), 12346-12354.
- Jamieson E.R., Lippard S.J. (1999) Structure, recognition, and processing of cisplatin-DNA adducts. *Chem. Rev.* 99(9), 2467-2498.
- Jemal A. i in. (2004) Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J. Clin.* 54(1), 8-29.
- Kadouri L. i in. (2004) A single-nucleotide polymorphism in the RAD51 gene modifies breast cancer risk in BRCA2 carriers, but not in BRCA1 carriers or noncarriers. *Br. J. Cancer* 90(10), 2002-2005.
- Karagiannis T.C., El-Osta A. (2004) Double-strand breaks: signaling pathways and repair mechanisms. *Cell Mol. Life Sci.* 61(17), 2137-2147.
- Kasahara M. i in. (2008) Association of MUTYH Gln324His and APEX1 Asp148Glu with colorectal cancer and smoking in a Japanese population. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 27, 49.

- Kelley M.R. i in. (2001) Elevated and altered expression of the multifunctional DNA base excision repair and redox enzyme Ape1/ref-1 in prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 7(4), 824-830.
- Khanna K.K., Jackson S.P. (2001) DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection. *Nat. Genet.* 27(3), 247-254.
- Kietthubthew S. i in. (2006) Polymorphism in DNA repair genes and oral squamous cell carcinoma in Thailand. *Int. J. Hyg. Environ Health* 209(1), 21-29.
- Kim M.M. i in. (2006) Head and neck cancer cell lines exhibit differential mitochondrial repair deficiency in response to 4NQO. *Oral Oncol.* 42(2), 201-207.
- Kohno T. i in. (1998) Genetic polymorphisms and alternative splicing of the hOGG1 gene, that is involved in the repair of 8-hydroxyguanine in damaged DNA. *Oncogene* 16(25), 3219-3225.
- Kolev V. i in. (2008) EGFR signalling as a negative regulator of Notch1 gene transcription and function in proliferating keratinocytes and cancer. *Nat. Cell Biol.* 10(8), 902-911.
- Kuschel B. i in. (2002) Variants in DNA double-strand break repair genes and breast cancer susceptibility. *Hum. Mol. Genet.* 11(12), 1399-1407.
- Levy-Lahad E. i in. (2001) A single nucleotide polymorphism in the RAD51 gene modifies cancer risk in BRCA2 but not BRCA1 carriers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98(6), 3232-3236.
- Liang F., Jasin M. (1999) Extrachromosomal assay for DNA double-strand break repair. *Methods Mol. Biol.* 113, 487-497.
- Lieber M.R. i in. (2003) Mechanism and regulation of human non-homologous DNA end-joining. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 4(9), 712-720.
- Liu N. i in. (1998) XRCC2 and XRCC3, new human Rad51-family members, promote chromosome stability and protect against DNA cross-links and other damages. *Mol. Cell* 1(6), 783-793.
- Lu J. i in. (2007) 172G>T variant in the 5' untranslated region of DNA repair gene RAD51 reduces risk of squamous cell carcinoma of the head and neck and interacts with a P53 codon 72 variant. *Carcinogenesis* 28(5), 988-994.
- Lunn R.M. i in. (1999) Prostate cancer risk and polymorphism in 17 hydroxylase (CYP17) and steroid reductase (SRD5A2). *Carcinogenesis* 20(9), 1727-1731.
- Lunn R.M. i in. (1999) XRCC1 polymorphisms: effects on aflatoxin B1-DNA adducts and glycophorin A variant frequency. *Cancer Res.* 59(11), 2557-2561.
- Majumder M. i in. (2005) Increased risk of oral leukoplakia and cancer among mixed tobacco users carrying XRCC1 variant haplotypes and cancer among smokers carrying two risk genotypes: one on each of two loci, GSTM3 and XRCC1 (Codon 280). *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 14(9), 2106-2112.
- Majumder M. i in. (2007) Polymorphisms at XPD and XRCC1 DNA repair loci and increased risk of oral leukoplakia and cancer among NAT2 slow acetylators. *Int. J. Cancer* 120(10), 2148-2156.
- Malecki M.J. i in. (2006) Leukemia-associated mutations within the NOTCH1 heterodimerization domain fall into at least two distinct mechanistic classes. *Mol. Cell Biol.* 26(12), 4642-4651.
- Matullo G. i in. (2005) Polymorphisms/haplotypes in DNA repair genes and smoking: a bladder cancer case-control study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 14(11 Pt 1), 2569-2578.
- Morris L.G. i in. (2011) Genomic dissection of the epidermal growth factor receptor (EGFR)/PI3K pathway reveals frequent deletion of the EGFR phosphatase PTPRS in head and neck cancers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108(47), 19024-19029.
- Nyaga S.G. i in. (2006) Reduced repair of 8-hydroxyguanine in the human breast cancer cell line, HCC1937. *BMC Cancer* 6, 297.
- Palomero T. i in. (2007) Mutational loss of PTEN induces resistance to NOTCH1 inhibition in T-cell leukemia. *Nat. Med.* 13(10), 1203-1210.
- Parkin D.M. i in. (2005) Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J. Clin.* 55(2), 74-108.
- Ramachandran S. i in. (2006) Single nucleotide polymorphisms of DNA repair genes XRCC1 and XPD and its molecular mapping in Indian oral cancer. *Oral Oncol.* 42(4), 350-362.
- Rusin P. i in. (2009) Comparative study of DNA damage and repair in head and neck cancer after radiation treatment. *Cell Biol. Int.* 33(3), 357-363.
- Rusin P. i in. (2009) DNA damage and repair of head and neck cancer cells after radio- and chemotherapy. *Z. Naturforsch. C.* 64(7-8), 601-610.
- Rusin P. i in. (2009) DNA double strand breaks repair and apoptosis induction in peripheral blood lymphocytes of head and neck cancer patients. *Exp. Oncol.* 31(3), 168-173.
- Saha D.T. i in. (2008) Quantification of DNA repair capacity in whole blood of patients with head and neck cancer and healthy donors by comet assay. *Mutat. Res.* 650(1), 55-62.
- Schmezer P. i in. (2001) Rapid screening assay for mutagen sensitivity and DNA repair capacity in human peripheral blood lymphocytes. *Mutagenesis* 16(1), 25-30.
- Seiwert T.Y. i in. (2013) A phase I dose escalation study of Ad GV.EGR.TNF.11D (TNFerade Biologic) with concurrent chemoradiotherapy in patients with recurrent head and neck cancer undergoing reirradiation. *Ann. Oncol.* 24(3), 769-776.
- She Q.B. i in. (2008) Breast tumor cells with PI3K mutation or HER2 amplification are selectively addicted to Akt signaling. *PLoS One* 3(8), e3065.
- Shen H. i in. (2001) An intronic poly (AT) polymorphism of the DNA repair gene XPC and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck: a case-control study. *Cancer Res.* 61(8), 3321-3325.
- Sieber O.M. i in. (2003) Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N. Engl. J. Med.* 348(9), 791-799.
- Sikdar N., Paul R.R., Roy B. (2004) Glutathione S-transferase M3 (A/A) genotype as a risk factor for oral cancer and leukoplakia among Indian tobacco smokers. *Int. J. Cancer* 109(1), 95-101.
- Sliwinski T. i in. (2009) Polymorphisms of the DNA base excision repair gene MUTYH in head and neck cancer. *Exp. Oncol.* 31(1), 57-59.
- Sliwinski T. i in. (2010) Polymorphisms of the XRCC3 C722T and the RAD51 G135C genes and the risk of head and neck cancer in a Polish population. *Exp. Mol. Pathol.* 89(3), 358-366.
- Sliwinski T. i in. (2011) Impaired nucleotide excision repair pathway as a possible factor in pathogenesis of head and neck cancer. *Mutat. Res.* 716(1-2), 51-58.
- Sliwinski T. i in. (2011) MUTYH Tyr165Cys, OGG1 Ser326Cys and XPD Lys751Gln polymorphisms and head neck cancer susceptibility: a case control study. *Mol. Biol. Rep.* 38(2), 1251-1261.
- Stransky N. i in. (2011) The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science* 333(6046), 1157-1160.
- Sturgis E.M. i in. (2000) XPD/ERCC2 polymorphisms and risk of head and neck cancer: a case-control analysis. *Carcinogenesis* 21(12), 2219-2223.
- Sugimura H. i in. (1999) hOGG1 Ser326Cys polymorphism and lung cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 8(8), 669-674.
- Szyfter K. i in. (1994) Aromatic DNA adducts in larynx biopsies and leukocytes. *Carcinogenesis* 15(10), 2195-2199.
- Tae K. i in. (2004) Association of DNA repair gene XRCC1 polymorphisms with head and neck cancer in Korean population. *Int. J. Cancer* 111(5), 805-808.
- Takata M. i in. (2001) Chromosome instability and defective recombinational repair in knockout mutants of the five Rad51 paralogs. *Mol. Cell Biol.* 21(8), 2858-2866.
- Tao H. i in. (2008) Association between genetic polymorphisms

- of the base excision repair gene MUTYH and increased colorectal cancer risk in a Japanese population. *Cancer Sci.* 99(2), 355-360.
- Tebbs R.S. i in. (1995) Correction of chromosomal instability and sensitivity to diverse mutagens by a cloned cDNA of the XRCC3 DNA repair gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92(14), 6354-6358.
 - Varzim G. i in. (2003) CYP1A1 and XRCC1 gene polymorphisms in SCC of the larynx. *Eur. J. Cancer Prev.* 12(6), 495-499.
 - Walczak A. i in. (2012) Evaluation of DNA double strand breaks repair efficiency in head and neck cancer. *DNA Cell Biol.* 31(3), 298-305.
 - Wang N.J. i in. (2011) Loss-of-function mutations in Notch receptors in cutaneous and lung squamous cell carcinoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108(43), 17761-17766.
 - Wang W.W. i in. (2001) A single nucleotide polymorphism in the 5' untranslated region of RAD51 and risk of cancer among BRCA1/2 mutation carriers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 10(9), 955-960.
 - Wee S. i in. (2008) PTEN-deficient cancers depend on PIK3CB. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105(35), 13057-13062.
 - Werbrouck J. i in. (2008) Single-nucleotide polymorphisms in DNA double-strand break repair genes: association with head and neck cancer and interaction with tobacco use and alcohol consumption. *Mutat. Res.* 656(1-2), 74-81.
 - Willers H., Xia F., Powell S.N. (2002) Recombinational DNA repair in cancer and normal cells: the challenge of functional analysis. *J. Biomed. Biotechnol.* 2(2), 86-93.
 - Wong K.K., Engelman J.A., Cantley L.C. (2010) Targeting the PI3K signaling pathway in cancer. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 20(1), 87-90.
 - Xing D.Y. i in. (2001) Ser326Cys polymorphism in hOGG1 gene and risk of esophageal cancer in a Chinese population. *Int. J. Cancer* 95(3), 140-143.
 - Yang H. i in. (2008) Genetic polymorphisms in double-strand break DNA repair genes associated with risk of oral premalignant lesions. *Eur. J. Cancer* 44(11), 1603-1611.
 - Zhang G. i in. (2006) Squamous cell carcinoma growth in mice and in culture is regulated by c-Jun and its control of matrix metalloproteinase-2 and -9 expression. *Oncogene* 25(55), 7260-7266.
 - Zienolddiny S. i in. (2006) Polymorphisms of DNA repair genes and risk of non-small cell lung cancer. *Carcinogenesis* 27(3), 560-567.

ETIOPATOGENEZA PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA ZATOK PRZYNOSOWYCH Z POLIPAMI NOSA

dr hab. med. Hanna Zielińska-Bliźniewska, prof. dr hab. med. Jurek Olszewski

ETIOPATHOGENESIS OF CHRONIC PARANASAL SINUSITIS WITH NASAL POLYPS

Nasal polyps are grape-like mucosal structures, originating from the ostio-meatal complex, which are attributed to a subgroup of chronic rhinosinusitis (EPOS 2012). In chronic paranasal sinusitis, polyps are mainly perceived as a consequence of advanced inflammation. However, real processes, which decide on the development of inflammation, still remain unknown. Current studies are focused on the role of the mucosa of the nose and sinuses. In respiratory diseases, the meaning of the epithelium is associated with its immunoregulatory function and its biological activity with releasing numerous inflammatory mediators. It is claimed that the development of nasal polyps is connected with: disorders of the epithelium functions, eosinophil-associated inflammation of the mucosa, external stimuli such as bacteria, allergens, viruses, fungi or chemicals. Harmful agents also trigger the incorrect regeneration of the damaged epithelium. The disturbed regeneration of the epithelium leads to hyperplasia of the basal cells and goblet cells, and metaplasia of the cylindrical epithelium into the squamous epithelium. Further, the change can be found in the structure of the extracellular matrix of the basal lamina and the increase in the number of collagen fibers, fibronectin and laminin (remodeling). The crucial part in eosinophil-associated inflammation is taken by bacterial and fungal enterotoxins, which are present in the mucus covering the mucosa of the nose and paranasal sinuses and which trigger immunological reaction that is not associated with the inflammation. Summarizing, chronic paranasal sinusitis with nasal polyps is a chronic inflammatory process in the mucosa of the nose and paranasal sinuses, and its cause still remains unknown.

Key words:

etiopathogenesis; paranasal sinusitis; nasal polyps
(Mag. ORL, 2014, 49, XIII, 25–33)

PRACA RECENZOWANA

Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej
II Katedry Otolaryngologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. Jurek Olszewski
ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź

Bardzo długo polipy uważano za gruczolaki, następnie ich rozwój wiązano z przerostem tkanki łącznej. Istnieje wiele hipotez tłumaczących powstawanie polipów (Bernstein 1997; Bachert 1999; Tos i in. 2010). W 1896 r. Hayek założył, że polipy są następstwem tworzącego się wysięku, który wypycha błonę śluzową, prowadząc do lokalnego przekrwienia, obrzęku i zastojów krwi w naczyniach. W 1907 r. Yonge opisał inną przyczynę, a mianowicie torbielowate rozdęcie gruczolów błony śluzowej (spowodowane ich nadmierną aktywnością i toczącym się przewlekłym zapaleniem), które miało mechanicznie uciskać na lokalne naczynia krwionośne i same gruczolę, wywołując obrzęk i przekrwienie. Hipoteza ta stworzyła podstawy do wyjaśnienia rozwoju polipów u chorych na mukowiscydozę. W 1932 r. Jenkins uznał polipy nosa za konsekwencję gromadzenia się płynu międzykomórkowego wskutek zablokowania jego odpływu przez komórki zapalne procesu infekcyjnego lub alergicznego.

W nowszych hipotezach zwrócono uwagę na znaczenie izolowanego uszkodzenia nabłonka i jego błony podstawnej (związanego z procesem zapalnym) jako sygnału do rozpoczęcia polipogenezy, np. hipoteza Larsena i Tosa z 1991 r. (Larsen i Tos 1991) Zgodnie z ich koncepcją proces pojawiania i wzrastania polipów nosa przebiega według następującego schematu:

- 1) formowanie izolowanego, pojedynczego polipa blisko ujścia zatoki lub w okolicy zachyłków bocznej ściany nosa, w tzw. miejscach kontaktu (uruchamianie dalszego mechanizmu),
- 2) blokada wentylacji w przewodzie nosowym środkowym i/lub komórkach sitowych,
- 3) tworzenie się większej liczby polipów w przewodzie,
- 4) dalsza blokada ujść zatok,
- 5) infekcja i tworzenie się polipa wewnątrz sitowia (Larsen i in. 1992).

W 1997 r. Bernstein przedstawił ciekawą koncepcję zaburzeń funkcji kanałów jonowych

błony komórkowej nabłonka, w tym nadmiernej absorpcji jonów Na⁺ oraz zwiększonej przepuszczalności jonów Cl⁻. Twierdził, że wzmożony transepitelialny transport jonowy, zwiększając przemieszczanie się wody do przestrzeni śródmiąższowych, indukuje obrzęk i tworzenie się polipów nosa (Bernstein 1997).

Wśród czynników patogenetycznych przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa wymienia się obecnie:

- czynniki egzogenne: wirusy, bakterie, grzyby, leki, urazy, substancje toksyczne, zanieczyszczenie środowiska,
- czynniki endogenne ogólne: alergia, nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy i jego pochodne, zaburzenia hormonalne, refluks nadprzełykowy, choroby przebiegające z wytworzeniem ziarniny, zaburzenia odporności, genetyczne zespoły zaburzeń ruchomości rzęsek (zespół Kartagenera, mukowiscydoza), przyczyny obrzękowe,
- czynniki endogenne miejscowe: anomalie anatomiczne (powiększona puszka sitowa, upowietrzona i rozdęta małżowina nosowa środkowa, skrzywienie przegrody nosa), guzy, nabyte zespoły zaburzeń ruchomości rzęsek nabłonka oddechowego (Benninger 2003; Pietruszewska i in. 2006).

Etiologia bakteryjna przewlekłego zapalenia zatok przynosowych (PZZP) jest bardziej zróżnicowana niż postaci ostrej. Bierze w niej udział duża liczba różnych gatunków i rodzajów bakterii i częściej występują zakażenia mieszane. Głównie wykrywa się następujące rodzaje bakterii: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* oraz beztlenowce, jak *Bacteroides* czy *Fusobacterium* (EPOS 2007). Różnice dotyczą również wyników przedstawianych przez poszczególne ośrodki, np. w badaniach Bacherta i in. (1989) w posiewach dominowały bakterie beztlenowe (40%), takie jak: *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, a następnie paciorkowce z grupy *Streptococcus viridans* (EPOS 2007). W badaniach Olszewskiego dominowały bakterie charakterystyczne dla ostrej postaci choroby i *Staphylococcus aureus* oraz w niewielkim odsetku beztlenowce i grzyby (Olszewski i Miłośki 2008). Można sądzić, że zróżnicowanie w etiologii przewlekłego zapalenia zatok w znacznym stopniu zależy od przebiegu klinicznego i czasu trwania choroby. W etiologii PZZP zwraca uwagę udział bakterii Gram-ujemnych innych niż *Haemophilus*, w tym z rodzaju *Pseudomonas*, pałeczek jelitowych, jak *Escherichia coli*, szczepów z rodzaju

Klebsiella i *Enterobacter* oraz grzybów z rodzaju *Candida* (Olszewski i Miłośki 2008).

Uważa się, że polipy w przebiegu PZZP są przede wszystkim konsekwencją zaawansowanych procesów zapalnych (Bernstein i Kansal 2005). Jednak rzeczywiste procesy decydujące o ich rozwoju pozostają nadal niejasne. Choć proces zapalny błony śluzowej nosa i zatok jest nieodłącznym elementem występowania polipów, istnieje jednak znaczna grupa pacjentów z przewlekłymi zmianami zapalnymi zatok bez polipów. Dane te mogą wskazywać, że niezależnie od procesu zapalnego błona śluzowa górnych dróg oddechowych chorych na polipy ma odmienne właściwości, które nie zostały dotychczas zidentyfikowane. Te właściwości wraz z dotychczas nieustalonym endogennym lub egzogennym czynnikiem wyzwalającym mogą decydować o rozwoju polipów nosa.

Obecne badania są ukierunkowane na wyjaśnienie roli nabłonka błony śluzowej nosa i zatok, w którym zmiany (podobnie jak w astmie) mogą rozpoczynać, a potem podtrzymywać procesy patofizjologiczne (Zhao i in. 2011). Znaczenie nabłonka w rozwoju chorób układu oddechowego wynika z jego funkcji immunoregulacyjnej oraz z aktywności biologicznej, możliwości uwalniania licznych mediatorów. Współcześnie przyjmuje się, że w rozwoju polipów nosa współuczestniczą następujące zjawiska:

- zaburzenie funkcji komórek nabłonka,
- zapalenie eozynofilowe błony śluzowej (Bernstein 2005).

W wyniku działania czynników uszkodzających, takich jak: bakterie, wirusy, alergeny, substancje toksyczne czy hipoksja spowodowana mechanicznymi przeszkodami w przepływie powietrza, dochodzi do zaburzenia funkcji komórek nabłonka błony śluzowej jamy nosowej i zatok przynosowych. Komórki nabłonka, stanowiące oprócz fibroblastów i komórek śródbłonka najważniejsze elementy strukturalne błony śluzowej, w efekcie działania czynników uszkodzających mogą się stać źródłem cytokin, chemokin i czynników wzrostu, zapoczątkowujących rozwój zapalenia eozynofilowego błony śluzowej. Według koncepcji mikrośrodowiskowej proces powstawania polipów zakłada aktywny udział komórek nabłonka (Bernstein 2001). Stwierdzono, że komórki nabłonka są głównym źródłem eotaksyny – chemokiny pełniącej istotną funkcję w dojrzewaniu i uwalnianiu eozynofiliów ze szpiku do krwi obwodowej oraz w akumulacji eozynofiliów w tkankach (Bachert i in. 2003). Do niedawna podkreślano znaczenie eozynofilii, mimo że alergiczny nieżyt nosa z ustalonym udziałem

tych komórek w patofizjologii nie jest czynnikiem ryzyka polipogenezy. Eozynofile mogą się przyczyniać do przebudowy tkanki polipa, ale jest mało prawdopodobne, że odpowiadają za jego rozwój. Nie u wszystkich eozynofile mają takie same znaczenie.

Populacje Japonii, Chin i Korei wykazują częściej neutrofilowy fenotyp polipów z udziałem limfocytów Th1 i białek z rodziny IL-17, a eozynofile, choć czasem obecne w składzie komórkowym, nie wiążą się ze wzrostem stężenia eozynofilowego białka kationowego (Ishitoya, Sakuma, Tsukuda 2011). I podobnie jak w astmie, w polipogenezie należy uwzględnić odpowiedź nie tylko limfocytów Th2, ale również Th1 (Elhini, Abdelwahab, Ikeda 2005).

Obecnie proponuje się wyodrębnienie dwóch fenotypów polipów: europejski – bardziej zależny od limfocytów Th2 i jego profilu cytokin, oraz azjatycki – bardziej zależny od Th1 i jego profilu cytokin, choć najprawdopodobniej istnieją polipy, dla których ważna i równorzędna jest wspólna odpowiedź Th1 i Th2 (Elhini, Abdelwahab, Ikeda 2005).

Wiele badań wskazuje także na udział innych komórek, w tym limfocytów B, komórek dendrytycznych, plazmocytów, makrofagów i fibroblastów (Patadia i in. 2010).

W swoich badaniach Bernstein wraz ze współpracownikami (2004) analizowali subpopulacje limfocytów i cytokin, rozpatrując hipotezę istnienia lokalnej odpowiedzi immunologicznej w polipach nosa. Zgodnie z ich badaniami polipy nosa są objawem przewlekłego zapalenia, w które są zaangażowane zarówno napływowe komórki zapalne (przede wszystkim eozynofile i limfocyty), jak i komórki strukturalne (fibroblasty/miofibroblasty, komórki nabłonka i śródbłonka). Zapalenie to opiera się na intensywnych związkach interakcji międzykomórkowych, w których udział bierze duża liczba różnorodnych molekuł, w tym neuropeptydy, cytokiny i czynniki wzrostu. Wykazali oni (Bernstein i in. 2004) obecność m.in. TNF- α i IL-1 β w konstytutywnych komórkach polipów nosa, takich jak komórki nabłonka i śródbłonka. Czynnikiem martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosing factor- α* , TNF- α) oraz interleukina 1 β (IL-1 β) stymulują zwiększone wytwarzanie cząsteczek adhezyjnych ICAM-1 (ang. *intercellular adhesion molecule*) oraz VCAM-1 (ang. *vascular cell adhesion molecule*) na komórkach śródbłonka. Umożliwia to migrację eozynofilów przez ścianę drobnych naczyń do tkanek docelowych, czyli błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (ARIA 2002; Bernstein 2001).

Komórki nabłonka wytwarzają również czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF) oraz w niewielkiej ilości białko RANTES (ang. *regulated on activation T-cell expressed and secreted*), które są m.in. odpowiedzialne za dojrzewanie eozynofilów, ekspresję ich cząsteczek przylegania komórkowego i przechodzenie do tkanek, a także wydłużenie czasu przeżycia eozynofilów w tkankach przez hamowanie zjawiska apoptozy (ARIA 2002; Bernstein i Kansal 2005). W obecności tych wszystkich czynników może dochodzić do odpowiedzi zapalnej w wyniku stymulacji czynnikami zewnętrznymi, takimi jak: bakterie, alergeny, wirusy, grzyby lub czynniki chemiczne.

Działanie czynników szkodliwych zapoczątkowuje również zjawisko nieprawidłowej regeneracji uszkodzonego nabłonka. Zaburzona odnowa nabłonka prowadzi do hiperplazji komórek podstawnych i komórek kubkowych oraz metaplastji nabłonka walcowatego w płaskonabłonkowy (Pawankar i Nonaka 2007). Zmienia się także skład macierzy pozakomórkowej blaszki podstawnej, zwiększa się ilość włókien kolagenu, fibronektyny oraz lamininy (EPOS 2005; EPOS 2007). Tę wadliwą odnowę nabłonka niektórzy autorzy określają jako przebudowę (ang. *remodeling*) (Meltzer i in. 2004; Pawankar i Nonaka 2007).

Za rozwój zapalenia eozynofilowego błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, poza wymienionym udziałem komórek nabłonka, mogą być odpowiedzialne także inne zjawiska. Istotną rolę w wywoływaniu zapalenia eozynofilowego mogą odgrywać enterotoksyny bakteryjne obecne w śluzie pokrywającym błonę śluzową nosa i zatok przynosowych. Niektóre bakterie, a także wirusy i grzyby, potrafią wytwarzać egzotoksyny (enterotoksyny), które działając jako superantygeny, wywołują reakcję immunologiczną niezwiązaną z procesem zakażenia (Bachert, Gavaert, Van Cauwenberge 2002). Dodatkowo superantygeny zachowują się jak klasyczne antygeny, indukując reakcję IgE-zależną (Bachert i in. 2007; Benninger i in. 2003; Meltzer i in. 2004). Głównym źródłem egzotoksyn wśród bakterii mogą być: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* i mykoplazmy, ale w patogenezie przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa sugeruje się udział wyłącznie enterotoksyn gronkowcowych (enterotoksyna A (SAE-A) i B (SAE-B) oraz TSST-1 (Bachert, Gavaert, Van Cauwenberge 2002; Arcimowicz i Balcerzak 2007; Seiberling i in. 2005). Stwierdzono, że stymulacja limfocytów T przez SAE-A lub SAE-B

może powodować wytwarzanie takich cytokin, jak: interleukiny IL-2, IL-4, IL-5 oraz interferon γ (INF- γ). Interleukiny IL-2 i IL-4 pobudzają limfocyty B do przekształcenia się w plazmocyty i do wytwarzania poliklonalnej IgE, a IL-5 powoduje dojrzewanie i migrację eozynofiliów, a także ich kumulację w tkankach. IL-5 jest odpowiedzialna także wraz z interferonem γ i GM-CSF za hamowanie apoptozy eozynofiliów i podtrzymywanie trwania zapalenia eozynofilowego (Bachert, Gavaert, Van Cauwenberge 2002; Benninger i in. 2003; Seiberling i in. 2005; Arcimowicz i Balcerzak 2007).

Zaobserwowano także znamienne wyższe stężenia swoistej IgE przeciwko SAE (SAE-IgE) w polipach nosa i wycinkach błony śluzowej małżowiny nosowej dolnej chorych z PZZP w porównaniu z wycinkami uzyskanymi od osób zdrowych. Zjawisko miejscowego wytwarzania SAE-IgE występowało u 50–60% osób z PZZP, u 80–90% chorych z PZZP z polipami nosa, astmą oskrzelową i nietolerancją niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), rzadko zaś stwierdzano je u osób zdrowych (Bachert i in. 2001; Conley i in. 2004; Seiberling i in. 2005). Może to sugerować miejscowe wytwarzanie swoistej IgE, która aktywuje mastocyty, wiąże się z nimi i powoduje ich degranulację.

Mastocyty są po eozynofiliach następnymi komórkami zapalnymi obecnymi w polipach nosa zarówno w warstwie podśluzowej, jak i w macierzy polipów. Uwolnione z mastocytów mediatory działają silnie chemotaktycznie na eozynofile. W wyniku tych dwóch zjawisk – uwolnienia cytokin przez limfocyty T oraz miejscowej nadprodukcji IgE i pobudzenia mastocytów – dochodzi do zapalenia eozynofilowego błony śluzowej nosa i zatok, i do rozwoju przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa (EPOS 2007).

Istnieje także hipoteza, że w rozwoju eozynofilowego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok istotną rolę odgrywają grzyby. Wykazano, że u części chorych z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych antygeny grzybicze wywołują reakcję immunologiczną, niezwiązaną z nadwrażliwością IgE-zależną, lecz wywołaną szczególnie aktywacją limfocytów T i nadprodukcją cytokin IL-5, IL-13 oraz INF- γ . IL-13 pobudza ekspresję VCAM-1 na komórkach śródbłonna, stymulując selektywną migrację eozynofiliów do tkanek, a interferon γ hamuje apoptozę eozynofiliów (Meltzer i in. 2004; Sasama i in. 2005). U chorych z PZZP obecność antygenów grzybiczych z rodzaju *Alternaria* stymulowała wzrost wytwarzania IL-5, IL-13 i INF- γ w komórkach

jednojądrzastych krwi obwodowej, głównie limfocytach T (Sasama i in. 2005). Jedynie u 28% chorych stwierdzono podwyższenie stężenia swoistej IgE przeciwko antygenowi *Alternaria*. Nie wykazano istotnych różnic w stężeniu IL-5 u chorych z PZZP i z alergią oraz bez alergii, zatem nadwrażliwość IgE-zależna nie odgrywa w tej reakcji istotnej roli. Wykryto natomiast znacznie wyższe stężenie swoistej IgG przeciwko antygenowi *Alternaria* w grupie chorych z PZZP w porównaniu z osobami zdrowymi i stężenie to korelowało z wytwarzaniem IL-5 (Sasama i in. 2005). Wyniki tych badań uzasadniają rozpoznanie niealergicznego eozynofilowego grzybiczego zapalenia zatok przynosowych (ang. *eosinophilic fungal rhinosinusitis*, EFRS) przebiegającego bez nadwrażliwości IgE-zależnej na antygeny grzyba, które różni się od klasycznego alergicznego grzybiczego zapalenia zatok przynosowych (ang. *allergic fungal rhinosinusitis*, AFRS).

W preparatach histologicznych wycinków pobranych z zatok przynosowych chorych z EFRS stwierdza się charakterystyczny obraz śluzu eozynofilowego. Największe nagromadzenie eozynofiliów i produktów degranulacji i rozpadu (kryształ Charcota-Leydena) uwidacznia się w najbliższym sąsiedztwie strzępek grzybiczych w śluzie. Na tej podstawie powstała hipoteza, że istotę zmian histologicznych w przewlekłym eozynofilowym zapaleniu zatok przynosowych stanowi migracja eozynofiliów z błony śluzowej do śluzu eozynofilowego, czego następstwem jest ich rozpad i uszkodzenie błony śluzowej. Wykazano, że antygeny grzybicze wywołują *in vitro* degranulację eozynofiliów i uwolnienie z nich białek zasadowych, które w warunkach naturalnych wywierają działanie cytotoksyczne na komórki nabłonka zatok przynosowych (Arcimowicz i Balcerzak 2007; Benninger i in. 2003; Sasama i in. 2005). Do białek zasadowych zawartych w ziarnistościach dojrzałych eozynofili należą: główne białko zasadowe (ang. *major basic protein*, MBP), eozynofilowe białko kationowe (ang. *eosinophil cationic protein*, ECP), neurotoksyna eozynofilowa (ang. *eosinophil-derived neurotoxin*, EDN), peroksydaza eozynofilowa (ang. *eosinophil peroxidase*, EPO) oraz β -glukuronidaza (ARIA 2002; Kowalski 2000). Białka zasadowe są wydzielane z eozynofili w miejscu ich akumulacji, głównie pod wpływem IL-5 i GM-CSF oraz RANTES, a zasadniczym skutkiem ich działania jest uszkodzenie okolicznych tkanek, a zwłaszcza komórek nabłonka (Kowalski 2000). Ponadto ECP stymuluje wydzielanie śluzu przez komórki kubkowe dróg oddechowych, a MBP

hamuje wytwarzanie śluzu, powodując wzrost napływu jonów Na^+ z przestrzeni międzykomórkowych do komórek nabłonka. W następstwie dochodzi do wzrostu przenikania płynów do komórek nabłonka i warstwy podśluzowej, co może być czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój polipów nosa na podłożu eozynofilowego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (Bernstein 2001, 2005). Zaktywowane eozynofile wydzielają mediatory zapalne, takie jak: cytokiny (IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF i cytokiny prozapalne; IL-1 α i TNF- α), chemokiny, RANTES, IL-8, białko zapalne makrofagów MIP-1 α (ang. *macrophage inflammatory protein*) oraz transformujący czynnik wzrostu TGF- β 1 (ang. *transforming growth factor*), mediatory lipidowe: leukotrieny cysteinylowe Cys-LT, prostaglandynę PGE1, tromboksan TXB2 i czynnik aktywujący płytki krwi PAF (ang. *platelet activating factor*), a także aktywne rodniki tlenowe (Adamko i in. 2005; ARIA 2002). Głównym zadaniem wymienionych mediatorów jest podtrzymywanie stanu zapalnego przez auto- i parakrynnne działanie na kolejne populacje eozynofiliów oraz inne komórki efektorowe, polegające na stymulacji ich uwalniania ze szpiku kostnego, nasilenia ekspresji cząsteczek adhezyjnych i chemotaksji komórek do ogniska zapalnego (Adamko i in. 2005; Arcimowicz i Balcerzak 2007; Meltzer i in. 2004).

Te same cytokiny i chemokiny odpowiadają za zjawisko autokrynnie regulowanej opóźnionej apoptozy eozynofiliów, dlatego według koncepcji dodatniego sprzężenia zwrotnego rozwój polipów nosa na podłożu zapalenia eozynofilowego wynika z „samonapędzania się” zapalenia eozynofilnego błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (Adamko i in. 2005; Bachert i in. 2003). Oprócz eozynofiliów źródłem mediatorów zapalnych w polipach nosa są także mastocyty i komórki nabłonka. Ważną funkcję w rozwoju PZZP z polipami nosa pełnią zwłaszcza leukotrieny cysteinylowe (Cys-LT), które wywołują obrzęk błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, wzrost wydzielania gruczołów śluzowych oraz uczestniczą w degranulacji mastocytów. Szczególne znaczenie w rozwoju polipów nosa przypisuje się także cytokinom uczestniczącym w procesie przebudowy (ang. *remodeling*) błony śluzowej zatok przynosowych, który zachodzi w wyniku trwającego przewlekłego zapalenia. W polipach nosa stwierdza się względnie niskie stężenie TGF- β 1, uczestniczącego w procesach naprawczych, przy znaczącym wzroście aktywności metaloproteaz z macierzy pozakomórkowej MMP-7 i MMP-9 (ang. *matrix metalloprotease*, MMP).

Zaburzenie proporcji stężenia TGF- β 1 oraz metaloproteaz w błonie śluzowej zatok przynosowych może być odpowiedzialne za retencję albumin i powstawanie polipów nosa (EPOS 2005). W tym samym mechanizmie również wysoka ekspresja czynnika wzrostu śródbłonna naczyń VEGF (ang. *vascular endothelial growth factor*) w polipach nosa w porównaniu ze zdrową błoną śluzową może się wiązać ze zwiększoną przepuszczalnością naczyń i powstawaniem polipowatego obrzęku błony śluzowej (EPOS 2007). W wyniku uszkadzającego działania eozynofilowych białek zasadowych (zwłaszcza MBP) i procesów naprawczych nabłonka może dojść do wspomnianych zaburzeń w transporcie jonów przez błony komórkowe i do nadmiernej absorpcji jonów sodu do warstwy podśluzowej. W następstwie dochodzi do zwiększonego przechodzenia wody do tkanek i ich obrzęku. Zjawisko to może zachodzić u wszystkich chorych z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych i przyczyniać się do rozwoju polipów nosa (Bernstein 2001; EPOS 2007).

Modelowym przykładem schorzenia jest mukowiscydoza (Carrabino i in. 2006), w której dochodzi do rozwoju polipów nosa w wyniku zaburzeń transportów jonów przez błonę śluzową. W chorobie tej stwierdza się: defekt genu kodującego białko CFTR, które wchodzi w skład kanału chlorkowego, zwiększoną liczbę otwartych kanałów sodowych na komórkach nabłonka, zwiększoną liczbę pomp Na^+/K^+ na powierzchniach bocznych komórek nabłonka. Wymienione zaburzenia powodują nadmierne przenikanie jonów sodowych i wody do warstwy podśluzowej, co prowadzi do zagęszczenia śluzu pokrywającego błonę śluzową, wystąpienia obrzęku oraz do rozwoju zmian polipowatych (Bernstein 2005). W wytworzeniu się polipów nosa u chorych na mukowiscydozę mogą uczestniczyć także inne mechanizmy związane z zaburzeniami wydzielania chemokin i mediatorów zapalnych w błonie śluzowej nosa i zatok przynosowych.

Stwierdzono, że u chorych na mukowiscydozę występuje nadmierna ekspresja enzymu cyklooksygenazy (COX-1, COX-2) w tkance polipów nosa, czego następstwem jest zwiększone wytwarzanie prostanoidów w porównaniu z wytwarzaniem w innych postaciach przewlekłego zapalenia zatok z polipami nosa (Roca-Ferrer i in. 2006). U chorych na mukowiscydozę stwierdza się także zaburzenia w wydzielaniu IL-8 przez komórki nabłonka pokrywające polipy nosa. Interleukina-8 jest najważniejszą chemokiną wywołującą migrację neutrofilów do tkanki objętej zapaleniem oraz pobudzającą ich właściwości

bakteriobójcze. Stwierdzono, że komórki nabłonka chorych na mukowiscydozę wykazywały znacznie zwiększone podstawowe wytwarzanie IL-8 w porównaniu z komórkami nabłonka chorych z polipami nosa bez mukowiscydozy. Po stymulacji antygenem *Pseudomonas aeruginosa* oraz cytokiną prozapalną IL-1 β obserwowano z kolei znacząco mniejszy wzrost wytwarzania IL-8 u chorych na mukowiscydozę w porównaniu z odpowiedzią obserwowaną u chorych z polipami nosa bez mukowiscydozy (Carrabino i in. 2006).

Zaburzona regulacja w wydzielaniu IL-8 przez komórki nabłonka może się przyczyniać do rozwoju PZZP przebiegającego u chorych na mukowiscydozę najczęściej z neutrofilowymi polipami nosa i przewlekłym zapaleniem bakteryjnym zatok przynosowych. Przewlekłe zapalenie bakteryjne błony śluzowej zatok przynosowych może się zatem wiązać zarówno z upośledzeniem funkcji aparatu śluzowo-rzęskowego, spowodowanym zbyt dużą gęstością śluzu, jak również miejscowymi zaburzeniami reakcji zapalnej. Zaburzenie ruchomości rzęsek nabłonka oddechowego jest kolejnym czynnikiem predys-

ponującym do rozwoju polipów nosa. Uszkodzenie i nieprawidłowa odbudowa nabłonka, spowodowane zakażeniem, nakładają się na jego dysfunkcję związaną z upośledzeniem ruchomości rzęsek i zaburzeniem czynności aparatu śluzoworzęskowego. Przykładem rozwoju PZZP z polipami nosa w tym mechanizmie są wrodzone pierwotne zespoły zaburzeń ruchomości rzęsek nabłonka oddechowego (Arcimowicz i Balcerzak 2007). Zaburzenia odporności, zarówno wrodzone, jak i nabyte, mogą również predysponować do wystąpienia PZZP z dominacją neutrofilów w nacieku zapalnym (Settipane 1997). Prawdopodobnie również w mechanizmie uszkodzenia, a następnie nieprawidłowej regeneracji nabłonka u chorych z zaburzeniami odporności dochodzi do rozwoju przewlekłych zapaleń zatok przynosowych przebiegających zarówno z polipami nosa, jak i bez polipów (Settipane 1997).

Podsumowując: przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa jest przewlekłym stanem zapalnym błony śluzowej nosa i jednej lub więcej zatok przynosowych, gdzie mimo różnych hipotez przyczyna nadal jest nieznana. ●

- Adamko D.J., Odemuyiwa S.O., Vethanayagam D., Moqbel R. (2005) The rise of the phoenix: the expanding role of the eosinophil in health and disease. *Allergy* 60, 13-22.
- Arcimowicz M., Balcerzak J. (2007) Współczesne spojrzenie na polipy nosa. *Terapia* 11, 14-23.
- ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma) (2002). *Med. Prakt.* 7 (wyd. spec.), 1-263.
- Bachert C., Gavaert P., Van Cauwenberge P. (2002) Staphylococcus aureus enterotoxins: a key in airway disease? *Allergy* 57, 480-487.
- Bachert C., Gevaert P., Holtappels G. i in. (2001) Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 107, 607-614.
- Bachert C., Gevaert P., Van Cauwenberge P. (1999) Nasal polyposis a new concept on the formation of polyps. *ACI International* 11, 130-135.
- Bachert C., Gevaert P., Zhang N., Van Zele T. (2007) Role of Staphylococcus superantigens in airways disease. *Chem. Immunol. Allergy* 93, 214-236.
- Bachert C., Hormann K., Mosges R. i in. (2003) An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. *Allergy* 58, 176-191.
- Benninger M.S., Ferguson B.J., Hadley J.A. i in. (2003) Adult chronic rhinosinusitis definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 129(suppl. 3), 1-32.
- Bernstein J.M. (1997) The immunohistopathology and pathophysiology of nasal polyps. The differential diagnosis of nasal polyps. W: G.A. Settipane, V.J. Lund, J.M. Bernstein, M. Tos (red.), *Nasal Polyps. Epidemiology, Pathogenesis and Treatment* (s. 85-95). Providence, Rhode Island: OceanSide Publications Inc.
- Bernstein J.M. (2001) The molecular biology of nasal polyposis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 1, 262-267.
- Bernstein J.M. (2005) Update of the molecular biology of nasal polyposis. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 38, 1243-1255.
- Bernstein J.M., Ballow M., Rich G., Allen C., Swanson M., Dmochowski J. (2004) Lymphocyte subpopulations and cytokines in nasal polyps: is there a local immune system in the nasal polyp? *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 130, 526-535.
- Bernstein J.M., Kansal R. (2005) Superantigen hypothesis for the early development of chronic hyperplastic sinusitis with massive nasal polyposis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 13, 39-44.
- Bernstein J.M., Yankaskas J.R. (1997) Electrolyte and water transport and biophysical properties of nasal polyps. W: N. Mygind, T. Lildholdt (red.), *Nasal Polyposis. An Inflammatory Disease and Its Treatment* (s. 44-49). Copenhagen: Munksgaard.
- Carrabino S., Carpani D., Livraghi A. i in. (2006) Dysregulated interleukin-8 secretion and NF-kappaB activity in human cystic fibrosis nasal epithelial cells. *J. Cystic Fibrosis* 5(2), 113-119.
- Conley D.B., Tripathi A., Ditto A.M., Reid K., Grammer L.C., Kern R.C. (2004) Chronic sinusitis with nasal polyps: staphylococcal exotoxin immunoglobulin E and cellular inflammation. *Am. J. Rhinol.* 18(5), 273-278.
- Elhini A., Abdelwahab S., Ikeda K. (2005) Th1 and Th2 cell population in chronic ethmoidal rhinosinusitis: A chemokine receptor assay. *Laryngoscope* 115(7), 1272-1277.
- EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) (2005). *Rhinology* 18(suppl.), 1-88.
- EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) (2007). *Rhinology* 20(suppl.), 1-136.
- Ishitoya J., Sakuma Y., Tsukuda M. (2010) Eosinophilic chronic rhinosinusitis in Japan. *Allergol. Int.* 59, 239-245.
- Kowalski M.L. (2000) Immunopatogeneza alergii atopowej. W: M.L. Kowalski (red.), *Immunologia kliniczna* (s. 137-163). Łódź: Oficyna Wydawnicza Mediton.
- Larsen P.L., Tos M. (1991) Origin of nasal polyps. *Laryngoscope* 101(3), 305-312.
- Larsen P.L., Tos M., Kuijpers W., Van der Beek J.M. (1992) The early stages of polyp formation. *Laryngoscope* 102(6), 670-677.
- Meltzer E.O., Hamilos D.L., Hadley J.A. i in. (2004) Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 131, 1-62.
- Olszewski J., Miłtoński J. (2008) Analiza flory bakteryjnej i grzybiczej zatok szczękowych u chorych operowanych metodą FESS. *Otolaryng. Pol.* 62(4), 458-461.
- Patadia M., Dixon J., Conley D., Chandra R., Peters A. i in. (2010) Evaluation of the presence of B-cell attractant chemokines in chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy* 24, 11-16.
- Pawankar R., Nonaka M. (2007) Inflammatory mechanisms and remodeling in chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Curr. Allergy and Asthma Reports* 7, 202-208.
- Pietruszewka W., Olejniczak I., Józefowicz-Korczyńska M., Gryczyński M. (2006) Badania nad etiopatogenezą polipów nosa. *Otolaryng. Pol.* 60(4), 551-556.
- Roca-Ferrer J., Pujols L., Gartner S. i in. (2006) Upregulation of COX-1 and COX-2 in nasal polyps in cystic fibrosis. *Thorax* 61(7), 552-563.
- Sasama J., Sherris D.A., Shin S.H., Kephart G.M., Kern E.B., Ponikau J.U. (2005) New paradigm for the roles of fungi and eosinophils in chronic rhinosinusitis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 12, 2-8.
- Seiberling K.A., Conley D.B., Tripathi A. i in. (2005) Superantigens and chronic rhinosinusitis: detection of staphylococcal exotoxins in nasal polyps. *Laryngoscope* 115(9), 1580-1585.
- Settipane G.A. (1997) Epidemiology of nasal polyps. W: G.A. Settipane, V.J. Lund, J.M. Bernstein, M. Tos (red.), *Nasal Polyps. Epidemiology, Pathogenesis and Treatment* (s. 17-24). Providence, Rhode Island: OceanSide Publications Inc.
- Tos M., Larsen P.L., Larsen K., Caye-Thomasen P. (2010) Pathogenesis and pathophysiology of nasal polyps. W: T.M. Onerci, B.J. Ferguson (red.), *Nasal Polyposis* (53-64). Berlin: Springer-Verlag.
- Zhano C.Y., Wang X., Liu M., Jin D.J. (2011) Microarray gene analysis of toll-like receptor signaling elements in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 156, 297-304.

CHIRURGIA ENDOSKOPOWA ZATOK PRZYNOSOWYCH W KLINICE OTOLARYNGOLOGII I ONKOLOGII LARYNGOLOGICZNEJ UM W ŁODZI

dr med. Jarosław Miłośki, dr med. Piotr Pietkiewicz, lek. Joanna Urbaniak,
dr hab. med. Hanna Zielińska-Bliźniewska, prof. dr hab. med. Jurek Olszewski

ENDOSCOPIC SINUS SURGERY IN THE DEPARTMENT OF OTOLARYNGOLOGY AND LARYNGOLOGICAL ONCOLOGY OF MEDICAL UNIVERSITY ON LODZ

Endoscopic sinus surgery is an essential element of the operative surgery in the Department of Otolaryngology and Laryngological Oncology in Lodz. The development of the operative technique and its continuous improvement has been witnessed for years. Although first diagnostic microscopes had been used in the Department earlier, the first set for endoscopic operations was set up at the end of 2004. A difficult visualization of the operative field caused by immense perioperative bleeding can result in complications after endoscopic operations. Since 2005 over 2,300 patients have undergone endoscopy at the Department of Otolaryngology and Laryngological Oncology of the Medical University in Lodz. This number contributes to thousands of operations on individual sinuses in various configurations. This is the largest operative material in the Lodz voivodship and significant when compared with other centers in Poland. Another problem of endoscopic surgery is bleeding connected with typical features of this operative field. Induced hypotension is one of the more important methods to hamper the perioperative bleeding in endoscopy of paranasal sinuses. Total Intravenous Anaesthesia (TIVA) effectively facilitates to maintain the paraoperative hemodynamic balance. Postoperative material in histopathology is a meaningful routine in the nose and paranasal sinuses surgery. Chronic rhinitis and paranasal sinusitis with polyps is still a huge diagnostic and therapeutic problem. Malignant neoplasm in paranasal sinuses occur seldom. Out of them, most frequent are squamous carcinoma, less frequent is basal cell carcinoma, adenocarcinoma, adenoid cystic carcinoma. Despite many years of experience in endoscopic surgery of the nose and paranasal sinuses, possible perioperative or postoperative complications should be still taken into account.

Key words:

endoscopic sinus surgery

(Mag. ORL, 2014, 49, XIII, 35–46)

PRACA RECENZOWANA

Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej
II Katedry Otolaryngologii Uniwersytetu Medycznego
w Łodzi

Kierownik Katedry i Kliniki: prof. Jurek Olszewski
ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź

Choroby nosa i zatok przynosowych są poważnym problemem w codziennej praktyce laryngologicznej, zarówno ambulatoryjnej, jak i w warunkach szpitalnych. Występują tu zaburzenia anatomiczne, stany zapalne i choroby nowotworowe. Zdecydowanie najczęstszym powodem zgłaszania się pacjentów do leczenia operacyjnego są zmiany zapalne w obrębie zatok przynosowych.

Bezpośrednią przyczyną powstawania nawracających i przewlekłych zapaleń zatok przynosowych są zaburzenia drożności kompleksu ujściowo-przewodowego, w którym krzyżują się drogi drenażu zatok szczękowych, czołowych i sitowia przedniego. Poznanie i docenienie znaczenia kompleksu ujściowo-przewodowego oraz transportu śluzowo-rzęskowego wewnątrz chorej zatoki dało podstawę tworzenia nowych klasyfikacji zapaleń zatok przynosowych. Szczególnie drożność przewodu nosowego środkowego warunkuje prawidłową wentylację zatok i drogę odpływu wydzieliny. Panujące w zatoce ciśnienie jest podobne do ciśnienia atmosferycznego otoczenia i drenaż wydzieliny ze światła zatoki odbywa się za pomocą transportu śluzowo-rzęskowego. Taki mechanizm zapewnia jamie zatoki pewną sterylność i jednocześnie zapobiega dostawaniu się do niej bakterii. W przypadku obrzęku błony śluzowej nosa droga odpływu przestaje działać, co powoduje zaburzenie funkcji wentylacyjnej, drenażu i ochrony. Dochodzi wówczas do różnicy ciśnień pomiędzy światłem zablokowanej zatoki a jamą nosa i w wyniku upośledzonego ruchu rzęsek do wnętrza zatoki dostają się bakterie, czyli pierwotną przyczyną zapalenia bakteryjnego zatok przynosowych jest obrzęk błony śluzowej nosa. Co prawda zapalenie zatok przynosowych jest chorobą wieloczynnikową, ale wyróżnia się tu pięć zasadniczych przyczyn jej obrzęku:

- infekcję wirusową – zwykłe przeziębienie,
- alergię – choroba często o zróżnicowanym obrazie klinicznym,
- drażniące czynniki środowiskowe – dym tytoniowy, spaliny samochodowe itp.,
- odmienności anatomiczne – u dzieci przerost migdałka gardłowego, u dorosłych: skrzywienie, kolec, listwa przegrody, rozdęcie i pogrubienie małżowiny nosowej środkowej, pneumatyczny, przyśrodkowo lub bocznie ustawiony wyrostek haczykowaty, powiększona puszka sitowa, poszerzenie grobli nosa, zwężenie ujścia naturalnego zatoki,
- choroba refluksowa przełyku – u części chorych ma niemy przebieg kliniczny.

Reasumując, należy stwierdzić, że przewlekłe zapalenie zatok przynosowych zarówno u dorosłych, jak i u dzieci nie jest pierwotnie chorobą bakteryjną, a jej przyczyną jest proces zapalny.

Osiągnięcia w badaniach nad patofizjologią zatok przynosowych i opracowane powszechnie uznanej etiopatogenezy zapaleń zatok przynosowych zaowocowało zmianą koncepcji leczenia zachowawczego i operacyjnego zapaleń zatok. Zastosowanie w diagnostyce tomografii komputerowej i endoskopu doprowadziło do opracowania w latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku nowej techniki chirurgicznej zatok przynosowych. Przesłankami do rozwoju technik endoskopowych były nowe możliwości technologiczne, ale głównie osiągnięcia w badaniach nad patofizjologią zatok przynosowych i opracowanie nowej koncepcji zasadniczego patomechanizmu w powstawaniu zapaleń zatok przynosowych.

Obecnie za metodę z wyboru w leczeniu operacyjnym tych struktur anatomicznych uznaje się chirurgię endoskopową zatok przynosowych (ang. *endoscopic sinus surgery*, ESS).

Początki i własne doświadczenia

Chirurgia endoskopowa jest ważnym elementem działalności operacyjnej w Klinice Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej UM w Łodzi. Rozwój technik operacyjnych i stałe unowocześnianie zaplecza operacyjnego postępuje od wielu lat. Jakkolwiek pierwsze endoskopy do celów diagnostycznych wykorzystywano w Klinice wcześniej, to pierwszy zestaw do operacji endoskopowych został skompletowany pod koniec 2004 r. W 2005 r. był stosowany do oceny pola operacyjnego i do usuwania polipów nosa. Endoskopy zaczęli stosować operatorzy ze znacznym doświadczeniem w operacjach techniką klasyczną, co było na początku pewnym obciążeniem – utrudniało przystosowanie się

do innego widoku pola operacyjnego i narzędzi. Zaletą było niewątpliwie bezpieczeństwo operacji i stała możliwość przejścia do operacji techniką klasyczną. Udział w kursach i stażach z zakresu chirurgii endoskopowej oraz osobiste zaangażowanie kierownika Kliniki powodowały stały wzrost chęci i odwagi do dalszego rozwoju możliwości operacyjnych. W rezultacie w 2006 r. wykonano w Klinice znaczną liczbę zabiegów techniką endoskopową. Ze względu na bezpieczeństwo chorych w trakcie przeprowadzanych procedur i obowiązujące wówczas zalecenia znaczny odsetek operacji, szczególnie masywnych zmian polipowatych, był wykonywany dwuetapowo. Było to związane głównie z dość długim czasem trwania operacji, znacznie dłuższym niż obecnie, oraz z obawą przed zbyt wczesnym ogłoszeniem sukcesu i możliwością wystąpienia powikłań. Niektóre powikłania techniki endoskopowej mogą być niestety poważne, co znacznie obciąża psychicznie operatorów. Wystąpienie w danym ośrodku najpoważniejszych powikłań na początku stosowania techniki endoskopowej może być poważnym problemem. Operator pomimo stosunkowo niewielkiego doświadczenia jest ostatnią instancją i nie ma komfortu przejęcia operacji przez bardziej doświadczonego chirurga.

Z tego powodu od początku położyliśmy duży nacisk na jak najlepsze przygotowanie pacjenta do planowanej operacji. Bardzo poważną przesłanką do wystąpienia powikłań operacji endoskopowych jest utrudniona wizualizacja pola operacyjnego, spowodowana znacznym krwawieniem śródoperacyjnym (Miłośki i in. 2011; Miłośki i in. 2012). Aby zminimalizować to zagrożenie, staramy się jak najlepiej przygotować pacjentów do operacji, tj. jak najwięcej wiedzieć o chorobach pacjenta i przebiegu ich leczenia, czasem uświadomić mu ich następstwa i potrzebę właściwego leczenia. Niezwykle istotne jest występowanie i przebieg nadciśnienia tętniczego, zaburzeń krzepnięcia krwi, szczególnie przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych. Kolejne obciążenia to alergie, zaburzenia układu oddechowego i choroby endokrynologiczne.

Chorych kwalifikujemy do operacji na podstawie wywiadu lekarskiego, badania przedmiotowego otorynolaryngologicznego, tomografii komputerowej nosa i zatok przynosowych w trzech płaszczyznach, badań laboratoryjnych (morfologia, OB lub CRP, parametry krzepnięcia krwi, poziom elektrolitów) oraz, w zależności od chorób współistniejących, inne badania dodatkowe. Ponadto wykonuje się diagnostykę alergologiczną (w tym skórne testy punktowe,

testy prowokacyjne donosowe). U chorych stosujemy premedykację (benzodiazepiny) w celu minimalizacji wpływu układu współczulnego na układ krążenia. U każdego chorego przed operacją zakłada się do przewodów nosowych sączki anemizujące nasączone 2% roztworem ksylo-kainy z adrenaliną. Operacje przeprowadza się w odwróconej pozycji Trandelenburga, pod kątem 15–20 stopni (Miłośki i in. 2013).

W czasie zabiegów stosujemy endoskopy najczęściej o optyce 30 stopni firmy Storz GmbH i Wolfa oraz nóż obrotowy ssący (debrider) wraz z torem wizyjnym. Zakres operacji ustalamy na podstawie zmian patologicznych uwidocznionych w obrazie tomografii komputerowej. Rodzaj operacji w odniesieniu do poszczególnych zatok modyfikujemy śródoperacyjnie w zależności od rodzaju stwierdzanych zmian w świetle zatoki. Tamponadę wykonywano w zależności od zakresu operacji. Wykorzystywano odpowiednio: setony w palcu gumowym, opatrunki z Merocelu o długości 8 lub 10 cm do tamponady całego przewodu nosowego oraz 4–5 cm do tamponady przewodu nosowego środkowego lub przestrzeni po usunięciu komórek zatok sitowych. Na sali pooperacyjnej chory pozostawał pod opieką pielęgniarską. Parametry układu krążenia kontrolowano co 15 minut co najmniej przez 4 godziny po zabiegu. W leczeniu pooperacyjnym stosowano przez 7–10 dni leki obkurczające błonę śluzową nosa, a w uzasadnionych przypadkach celowaną antybiotykoterapię (Olszewski i Miłośki 2008). Po ustąpieniu obrzęku w jamach nosowych u chorych przez 3 miesiące włączano glikokortykosteroidy do stosowania miejscowego oraz leki przeciwhistaminowe (w przypadkach zaleceń alergologicznych). Pobyt chorego w Klinice związany z leczeniem chirurgicznym trwał 3–4 dni.

W Klinice Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej UM w Łodzi od 2005 r. do chwili obecnej zoperowano techniką endoskopową ponad 2300 chorych, co daje tysiące operacji pojedynczych zatok w różnych konfiguracjach (Miłośki, Pietkiewicz, Olszewski 2011; Olszewski i Miłośki 2008). Stanowi to największy materiał operacyjny w regionie łódzkim i znaczący w porównaniu z innymi ośrodkami w Polsce. Potwierdzają to prace analizujące różne aspekty chirurgii endoskopowej, publikowane w piśmiennictwie polskim i zagranicznym, prezentacje na zjazdach i konferencjach. Obecnie dysponujemy rozbudowanym zapleczem technicznym: dwoma niezależnymi torami wizyjnymi, dwoma nożami obrotowo-ssącymi (debriderami), czterema kompletnymi zestawami narzędzi, kilkun-

stoma endoskopami od 0 do 120 stopni (najczęściej stosujemy optyki pod kątem 30 stopni) oraz doświadczonym zespołem operatorów i anestezyjologów. Cieszy nas bardzo duża dynamika przyrostu liczby operacji endoskopowych w kolejnych latach. Wiele satysfakcji daje nam również zaufanie pacjentów wyrażane zgłaszaniem się do naszej Kliniki w przypadkach konieczności kolejnych operacji.

Analiza czynników współistniejących i optymalizacja postępowania operacyjnego

Powszechnie uznana koncepcja zasadniczego patomechanizmu w rozwoju zapaleń zatok przynosowych, przedstawiona przez Kennedy'ego, w sposób naturalny stawia pytanie o czynniki pośrednie, czyli prowadzące do obturacji w rejonie kompleksu ujściowo-przewodowego czy szerzej – przewodu nosowego środkowego.

Odmiany anatomiczne w rejonie przegrody nosa i małżowin nosowych mają większe znaczenie w nawracających i przewlekłych zapaleniach zatok przynosowych (Miłośki i Olszewski 2009). Jakkolwiek trudno jednoznacznie ocenić siłę oddziaływania zaburzeń anatomicznych w wywoływaniu czy podtrzymywaniu zapaleń zatok przynosowych, jednak korekcja tych odchyleń będzie miała niewątpliwie korzystny wpływ na przebieg dalszego leczenia. Dotyczy to szczególnie przypadków leczenia operacyjnego przewlekłego zapalenia zatok przynosowych metodą endoskopową. Jest ono jednym z elementów łańcucha terapeutycznego tej jednostki, a zasadniczym i całościowym elementem jest leczenie farmakologiczne.

Operacje plastyczne przegrody nosa wykonywano w sposób typowy, zgodnie z założeniami Cottla, z endoskopowym wsparciem (optyka i narzędzia) jako pierwsze, następnie przeprowadzano operacje czynnościowe zatok przynosowych metodą endoskopową. Operacje puszkowej małżowiny nosowej środkowej wykonywano poprzez otwarcie spneumatyzowanej części kostnej i usunięcie części bocznej. Operacje usunięcia ograniczonych uwypukleń przegrody oraz listw i kołców przebiegały pod kontrolą endoskopu z cięcia poziomego lub skośnego, lub z wytworzeniem płatów śluzówkowo-ochrząstnowych w rejonie zmiany zarówno jedno-, jak i obustronnie.

Należy podkreślić, jak ważna jest całościowa analiza zmian patologicznych w rejonie jam nosa i zatok przynosowych w ustalaniu strategii postępowania najkorzystniejszej z punktu widzenia planowanych korzyści i ograniczenia do mi-

nimum destrukcji szkieletu kostnego i uszkodzeń błony śluzowej (Miłośki i in. 2011; Miłośki i in. 2013).

Największym problemem ze względu na częstość występowania i niepodważalny udział w zaburzeniach drożności nosa są skrzywienia przegrody nosa. Była to również dominująca nieprawidłowość anatomiczna w leczonej grupie chorych. Wielu autorów podkreśla, że prawidłowo wykonana septoplastyka, szczególnie w przypadkach przewlekłego zapalenia zatok przynosowych, musi obejmować rejon przegrody nosa na wysokości przewodu nosowego środkowego. Zwraca się uwagę, że czasem niewielkie skrzywienia przegrody nosa w tym rejonie, nieznacznie upośledzające drożność, bywają istotnym czynnikiem rozwoju przewlekłego zapalenia zatok przynosowych. Doświadczenia te, szczególnie w kontekście operacji czynnościowych zatok przynosowych metodą endoskopową, doprowadziły do opracowania koncepcji określanej jako ograniczona lub zachowawcza septoplastyka. Wpisuje się ona w filozofię ograniczonego pola operacyjnego i minimalnej inwazyjności dla prawidłowych struktur anatomicznych i oszczędzania sprawnie działających mechanizmów fizjologicznych. Ponadto możemy endoskopowo wspomagać dojście do trudno dostępnych obszarów przegrody nosa w czasie operacji septoplastyki prowadzonej zgodnie z założeniami Cottla.

W materiale własnym najczęstszymi zaburzeniami anatomicznymi, prowadzącymi do niedrożności nosa były: skrzywiona przegroda nosa, jednostronna puzkowa małżowina nosowa środkowa, kolec przegrody nosa, obustronnie puzkowe małżowiny nosowe środkowe oraz listwa przegrody nosa. W naszej opinii jest to dość duży odsetek chorych, trudno jednak odnieść te wyniki do danych populacyjnych, gdyż takich badań nie ma, podobnie jak i danych dotyczących procentu skrzywionych przegród w naszej populacji. W analizowanych przez nas badaniach tomografii komputerowej nosa i zatok przynosowych rzadko stwierdzano izolowane występowanie takich zaburzeń anatomicznych, jak: pneumatyczny, przyśrodkowo lub bocznie ustawiony wyrostek haczykowy, znacznie powiększona puszka sitowa, komórki Hallera czy komórki grobli nosa ograniczające jego drożność.

Analizując częstość występowania zaburzeń anatomicznych drożności nosa (Miłośki i Olszewski 2009), uzmysławiamy sobie, jak często podczas kwalifikowania chorego do operacji przegrody nosa nie wykonuje się tomografii komputerowej zatok przynosowych, co sprzyja

pozostawianiu innych patologii bocznej ściany nosa, np. *concha bullosa*. Według piśmiennictwa są one najczęściej współistniejącymi zaburzeniami anatomicznymi, co stwierdzamy również w materiale własnym. Według naszej opinii, korekta zmian anatomicznych połączona z operacją ESS daje najlepsze efekty terapeutyczne. W wielu opracowaniach potwierdza się dość częste współistnienie przewlekłych zapaleń zatok przynosowych i skrzywienia przegrody nosa czy bocznej ściany jamy nosa.

Inną wagę przykładamy do skrzywień przegrody nosa w przewlekłych zapaleniach zatok przynosowych z polipami oraz bez polipów, pomimo tego, że tak samo kwalifikujemy je do leczenia operacyjnego. W przypadkach przewlekłych zapaleń zatok przynosowych z polipami nie traktujemy faktu ich współwystępowania jako jednej z głównych przyczyn stanu zapalnego. Podstawowym celem operacji jest uzyskanie lepszej drożności nosa i dobrych warunków dystrybucji leków donosowych jako elementu dalszego leczenia zachowawczego, które jest uznawane za zasadnicze w tej jednostce chorobowej. Inną sytuacją jest stwierdzenie współistnienia nieprawidłowości anatomicznych przegrody czy bocznej ściany jamy nosa z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych bez polipów. W tych przypadkach wydaje się, że mają one znacznie większy wpływ na rozwój przewlekłych zmian zapalnych w obrębie zatok przynosowych.

Wyniki analizy posiewów flory bakteryjnej (Olszewski i Miłośki 2008) w badaniach własnych świadczą o tym, że zmianom przerostowym w zatokach towarzyszył ostry stan zapalny i po leczeniu operacyjnym istniała konieczność włączenia celowanego antybiotyku. Wyhodowane bakterie były wrażliwe na niektóre cefalosporyny i aminoglikozydy, a odporne na penicyliny, co wskazuje na nadużywanie tych ostatnich w leczeniu ostrych stanów zapalnych górnych dróg oddechowych.

Zużycie antybiotyków systemowych w Polsce jest jednym z najwyższych na świecie i stanowi poważny problem terapeutyczny. Warunkiem prowadzenia racjonalnej antybiotykoterapii jest nie tylko wybór właściwego w danej sytuacji klinicznej preparatu, ale przede wszystkim – konieczność podjęcia decyzji o bezwzględnej zasadności zastosowania antybiotyku w leczeniu. Nadużywanie leków jest najczęściej wynikiem trudności, jakie sprawia różnicowanie między infekcją wirusową a bakteryjną.

Diagnostyka w kierunku zaburzeń immunologicznych i genetycznych

W ostatnich latach zwiększa się liczba doniesień o zaburzeniach o podłożu immunologicznym w etiologii przewlekłych zapaleń zatok przynosowych (Malinowska i in. 2013; Olszewski i Wiśniewski 2008; Sitarek i in. 2012; Sitarek i in. 2012; Zielińska-Bliźniewska i in. 2012). Wielu autorów uważa, że zapalenia zatok przynosowych stanowią grupę przewlekłych schorzeń, których etiologia związana jest z zaburzeniami na podłożu immunologicznym. Przypuszcza się, że oddziaływanie egzogennych czynników środowiskowych może prowadzić do rozwoju tych chorób u osób predysponowanych genetycznie, dlatego istotne jest poszukiwanie markerów genetycznych związanych z ryzykiem zapadalności. Markerami mogą być w tym przypadku polimorfizmy genów kodujących białka odpowiedzialne za rozwój procesów zapalnych. Zapalenie zatok przynosowych jest prawdopodobnie inicjowane aktywacją systemu odpornościowego poprzez mobilizację i proliferację komórek T, syntezę cytokin i uruchomienie przewlekłego, destrukcyjnego procesu zapalnego w błonie śluzowej. W rezultacie dochodzi do zaburzenia równowagi pomiędzy pro- i przeciwzapalnymi cytokinami, czego konsekwencją jest nadmierna i przedłużona aktywacja lokalnej odpowiedzi odpornościowej w błonie śluzowej nosa. Przewaga limfocytów pomocniczych Th2 warunkuje powstawanie głównie interleukin przeciwzapalnych (IL-4, IL-10, IL-13), natomiast przewaga limfocytów Th1 prowadzi do zwiększonej syntezy interleukin prozapalnych (m.in. IL-1, IL-12, TNF- α). Ze względu na tak duże znaczenie cytokin w rozwoju przewlekłego zapalenia zatok przynosowych ważne jest określenie profilu cytokin i genetycznych czynników wpływających na poziom ekspresji genów kodujących te cytokiny. Badania współzależności między profilami cytokin i współzależności między wariantami polimorficznymi genów cytokin pozwolą na pełną ocenę wpływu tych polimorfizmów na ryzyko wystąpienia zapalenia zatok przynosowych oraz ich korelację ze stosowanymi metodami leczenia. Wykazanie zależności między wariantami polimorficznymi i zwiększonym poziomem cytokin oraz zwiększonym ryzykiem występowania tego schorzenia pozwoliłoby na zastosowanie wybranych polimorfizmów jako czynników ryzyka oraz umożliwiło optymalizację stosowanych metod leczenia. Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej w Łodzi jest zaangażowana również w tym obszarze badań, materiał od odpowied-

nie wyselekcjonowanych pacjentów analizuje się pod kątem zaburzeń genetycznych.

Postępowanie śródoperacyjne i pooperacyjne zatok przynosowych

Kolejnym aspektem chirurgii endoskopowej, stanowiącym problem operatorów we wszystkich ośrodkach, jest krwawienie związane z charakterystycznymi cechami tego pola operacyjnego (Miłośki i in. 2011). Kontrola krwawienia śródoperacyjnego, szczególnie w rozległych endoskopowych zabiegach zatok przynosowych, jest istotna z oczywistej dbałości o normowolemię pacjenta i jego bilans tlenowy. Ograniczenie krwawienia jest niezbędne, ponieważ intensywne krwawienie śródoperacyjne utrudnia, a czasem wręcz uniemożliwia sprawne i bezpieczne przeprowadzenie operacji. Jednocześnie ilość utraconej krwi przez pacjenta podczas operacji endoskopowych zatok jest parametrem łatwym do zmierzenia: jest ona równa ilości krwi odessanej z pola operacyjnego. Pomiar ilości utraconej przez pacjenta krwi w zabiegach endoskopowych zatok nie wymaga sumowania ilości krwi obecnej w ssaku, ilości otrzymanej z różnicy ważenia materiałów opatrunkowych przed zabiegiem i nasączonych krwią, korekty o krew utraconą do innych przestrzeni. Ilość krwi w ssaku jest równoznaczna ze śródoperacyjną utratą krwi.

Zamierzona hipotensja jest jednym z ważniejszych sposobów na ograniczenie krwawienia śródoperacyjnego w endoskopowych zabiegach zatok przynosowych. Źle kontrolowana hipotensja niesie jednak ze sobą ryzyko obniżenia przepływu krwi przez narządy wrażliwe na wahania ciśnienia perfuzyjnego krwi. Nowoczesne leki anestetyczne, dawkowane precyzyjnie i wywołujące natychmiastowy wpływ na parametry hemodynamiczne, dają możliwość kontrolowanej hipotensji.

Jak już wspomnieliśmy, główną przyczyną utrudniającą operację jest krwawienie śródoperacyjne. Takie czynniki jak ciśnienie tętnicze i akcja serca, oprócz zaburzeń układu krzepnięcia mają znaczny wpływ na krwawienie śródoperacyjne. A zatem utrzymanie możliwie niskich wymienionych parametrów układu krążenia jest niezbędne do przeprowadzenia jak najmniej traumatycznej i precyzyjnej operacji otolaryngologicznej. Zastosowanie przez anestezjologów znieczulenia typu TIVA (ang. *total intravenous anaesthesia*) znacznie ułatwia utrzymanie okołoperacyjnej stabilności hemodynamicznej (Miłośki i in. 2013). W efekcie znacznie zwiększa to komfort i efektywność, jak również skraca czas zabiegu otolaryngologicznego.

Operacje masowych zmian zapalnych błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami są poważnym wyzwaniem, pomimo stosowania metod endoskopowych. Nadal aktualne są zalecenia o wykonywaniu tych operacji dwuetapowo, szczególnie w przypadkach, w których wcześniej, czasem kilkakrotnie, były klasycznie usuwane polipy z przewodów nosowych i spodziewamy się zrostów oraz utrudnionej identyfikacji topograficznej pola operacyjnego. Przesłankami do operacji były również mniej skuteczne niż w innych operacjach możliwości bezpośredniego tamowania krwawienia oraz przedłużanie się czasu operacji związane nie tylko z rozległością zmian patologicznych, ale i z krwawieniem utrudniającym dobrą widoczność pola operacyjnego w optyce endoskopu. Sygnałem do zakończenia operacji bywa właśnie ilość odessanej krwi z pola operacyjnego. Ograniczenia te spowodowały wzrost oczekiwań w stosunku do zespołów anestezyjologicznych, aby oprócz troski o odpowiednią wentylację i postępowanie przeciwbólowe wpływały na parametry hemodynamiczne układu krążenia. Według US National Library of Medicine kontrolowana hipotensja (niedociśnienie tętnicze) jest to obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego do 80–90 mm Hg, obniżenie średniego ciśnienia tętniczego (MAP) do 50–65 mm Hg lub obniżenie o 30% wartości początkowej MAP. Hipotensja kontrolowana jest działaniem celowym, w którym stosowano w przeszłości różnorodne techniki, jak znieczulenie zewnątrzoponowe lub leki należące do różnych grup farmakologicznych. Spośród leków istotne efekty przyniosły leki wazoaktywne (nitrogliceryna, beta-adrenolityki, antagoniści kanału wapniowego), klonidyna, inhibitory ACE. Jednak jedynie nowoczesne leki anestetyczne, dawkowane precyzyjnie i wywołujące natychmiastowy wpływ na parametry hemodynamiczne, dają możliwość kontrolowanej hipotensji. Ze względu na bezpieczeństwo i łatwość sterowania dawkami korzystne wydaje się skojarzenie remifentanylu i propofolu lub remifentanylu i anestetyku wziewnego (izofluranu, desfluranu lub sevofluranu). Wszystkie wymienione leki nie podlegają kumulacji w organizmie, wpływającej na czas wybudzenia. Zapewnia to szybki powrót świadomości i funkcji psychomotorycznych po zakończeniu znieczulenia. Stosowany powszechnie fentanyl nie daje możliwości precyzyjnego sterowania parametrami hemodynamicznymi, podlega poza tym kumulacji zależnej od zastosowanej dawki.

Ograniczenia konwencjonalnego sposobu dawkowania leków dożylnych polegają na tym,

że dawka całkowita leku jest określana przez anestezyjologa, a jego stężenie w mózgu zależy od objętości i szybkości dystrybucji, powinowactwa leków do tkanek i szybkości eliminacji leku przez pacjenta. Ustalenie odpowiedniej szybkości infuzji leku, która zapewnia odpowiedni poziom sedacji, jest trudne i złożone. W prowadzeniu znieczulenia stosowano pompę infuzyjną TCI (technika docelowego stężenia leku we krwi podczas infuzji). Anestezyjolog programując pompę, wprowadza wartość docelowego stężenia leku w osoczu i dane dotyczące pacjenta (wiek, waga). Pompa ma zaprogramowany odpowiedni profil farmakokinetyczny i kilkakrotnie w czasie minuty oblicza lub koryguje odpowiednią szybkość podania dożylnego leku w celu osiągnięcia docelowego jego stężenia w osoczu. Zaprogramowany w pompie profil farmakokinetyczny jest wyjątkowy dla każdej firmy i stworzony na podstawie kilku tysięcy badań stężeń leków w osoczu w trakcie znieczuleń pacjentów w różnym wieku i o różnej masie. Właśnie wtedy uzyskiwano istotne statystycznie, najniższe wielkości średniej utraty krwi w czasie operacji oraz najmniejsze tempo utraty krwi.

W materiale własnym średnie wartości ciśnienia (MAP) w czasie operacji były normalizowane farmakologicznie przez anestezyjologa u chorych z nieleczonym lub leczonym nadciśnieniem tętniczym krwi, natomiast u pacjentów z prawidłowym wyjściowym ciśnieniem było ono obniżane, ale nie mniej niż do 100 mm Hg (unikano hipotensji).

Wraz z rozwojem anestezyjologii zwiększa się bezpieczeństwo pacjentów. Kontrola i modyfikacja parametrów układu krążenia zapewnia stabilność ciśnienia tętniczego i akcji serca, ułatwia to otrzymanie dobrej widoczności pola operacyjnego, zapewnia operatorowi komfort prowadzenia operacji. Znieczulenie ogólne w operacjach laryngologicznych, nie tylko techniką endoskopową, wydaje się standardem.

W wielu przypadkach nie ma konieczności intensywnego obniżania ciśnienia w celu uzyskania dobrych warunków operacyjnych. Prowadzenie zabiegów w tzw. kontrolowanej hipotensji, tj. średniego ciśnienia tętniczego krwi w granicach 50–60 mm Hg z wykorzystaniem różnych środków farmakologicznych, nie zawsze daje zamierzony efekt zmniejszonego krwawienia śródoperacyjnego, gdyż powoduje to rozkurcz naczyń obwodowych, odruchową tachykardię i w efekcie zwiększenie krwawienia. Stąd też bardzo ważne jest również hamowanie odruchowej tachykardii i utrzymywanie częstości pracy serca w granicach 60/min. Może to być ryzykowne

w odniesieniu do różnych grup wiekowych, z różnymi powikłaniami, dlatego wymaga wnikliwego i indywidualnego podejścia do operowanego chorego.

Małe krwawienie i dobra widoczność w polu operacyjnym w skali Fromma i Boezaarta, tj.: stopień 0 (brak krwawienia), 1 (lekkie krwawienie, bez konieczności aspirowania), 2 (lekkie krwawienie, konieczne częste aspirowanie, krew przesłania pole operacyjne na kilka sekund), występuje u niektórych pacjentów ze średnim ciśnieniem w granicach 65–78 mm Hg. Teoretycznie zmniejszenie częstości pracy serca (ang. *heart rate*, HR) powoduje wydłużenie czasu rozkurczu, większe wypełnienie naczyń objętościowych, co w konsekwencji zmniejsza rzut serca i krwawienie w polu operacyjnym.

Pooperacyjne podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi u chorych związane jest zwykle z bólem i dlatego też na sali pooperacyjnej należy wdrożyć skuteczne leczenie przeciwbólowe. W Klinice opracowano algorytmy pooperacyjnej walki z bólem w zależności od jego nasilenia. Na podstawie skali wzrokowo-analogowej (ang. *Visual Analogue Scale*, VAS) od 0 (brak bólu) do 10 pkt (najsilniejszy możliwy ból) nasilenie bólu pooperacyjnego podzielono na 4 kategorie: I – niewielki uraz (VAS < 4), II – umiarkowany uraz (VAS – 4-6, ból do 3 dni), III – znaczny uraz (VAS – 4-6, ból powyżej 3 dni) i IV – (VAS > 6). W zależności od obciążenia chorych (niewydolność wątroby, nerek, astma oskrzelowa, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i krzepnięcia krwi) stosujemy w pierwszej kolejności leki nieopioioidowe, a w razie utrzymywania się bólu – leki opioioidowe.

Badania histopatologiczne

Wysyłanie całości materiału pooperacyjnego do badań histopatologicznych jest niekwestionowanym, rutynowym postępowaniem, mającym istotne znaczenie w operacjach nosa i zatok przynosowych (Miłośki i in. 2011; Miłośki i in. 2013). Jakkolwiek nowotwory złośliwe w tym regionie występują rzadko, a i niezłośliwe niezbyt często, ich wykrycie w materiale uzyskanym techniką endoskopową bez wcześniejszego podejrzenia klinicznego jest zasadniczo istotną informacją, określającą dalsze postępowanie. Badanie histopatologiczne ocenia ewentualną atypię komórkową charakterystyczną dla rozrostów oraz rodzaj komórek dominujących w nacieku zapalnym.

Największe znaczenie ma infiltracja granulocytów kwasochłonnych i linii limfocytarnej. Podobnie jak w publikacjach wielu autorów, do-

minującymi komórkami nacieku zapalnego są granulocyty kwasochłonne, które w materiale własnym były identyfikowane łącznie w 77% przypadków, co mieści się w zazwyczaj podawanym przedziale. Takie obrazy w standardowej ocenie histopatologicznej są określane jako zapalenia pochodzenia alergologicznego. Stanowi to również pośrednie potwierdzenie znanego z własnych doświadczeń i popartego coraz bogatszą dokumentacją badaczy tematu dobrego efektu stosowania glikokortykosteroidów donosowych do wygaszania przewlekłego stanu zapalnego w warunkach większej pooperacyjnej penetracji leku. Materiał pooperacyjny do badań histopatologicznych wysyłamy rutynowo, w całości do Zakładu Patomorfologii i Cytopatologii Klinicznej Szpitala Klinicznego WAM w Łodzi. Badania histopatologiczne są wykonywane z materiału pooperacyjnego wysyłanego w oddzielnych pojemnikach z określeniem miejsca i strony pobrania, utrwalonego w 10% roztworze formaldehydu.

Przewlekłe zapalenia zatok przynosowych z polipami

Przewlekłe zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, a szczególnie przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami, są ciągle dużym problemem diagnostycznym i terapeutycznym. Pomimo stale pogłębianej wiedzy o głównych przyczynach przewlekłego zapalenia zatok przynosowych, jakim są zaburzenia drożności ich ujść naturalnych oraz etiologii zapalnej tworzenia się polipów nosa, pierwotne czynniki prowadzące do ich powstawania nie są jednoznacznie określone. Polipy nosa są przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa, w którym obserwujemy zmiany obrzękowe błony śluzowej, zmiany patologiczne w podścielisku i nacieki specyficznych komórek zapalnych. Panuje natomiast pełna zgodność poglądów w kwestii leczenia farmakologicznego jako podstawowego w przewlekłych zapaleniach zatok przynosowych.

Praktycznie jednak z uwagi na różne etapy rozwoju choroby, w których pacjenci poszukują pomocy lekarskiej, kombinacje leczenia farmakologicznego i operacyjnego ustala się indywidualnie. Również brak efektu terapeutycznego u chorych z zapaleniem zatok przynosowych po prawidłowym leczeniu farmakologicznym przez ponad 3 miesiące i potwierdzenie w tomografii komputerowej zmian przerostowych w regionie zatok przynosowych jest wskazaniem do leczenia operacyjnego. Z wielu opracowań, również własnych, wiemy, że zmiany zapalne w zatokach przynosowych występują najczęściej

obustronnie w rejonie zatok szczękowych i sitowych. W obrębie zatok czołowych i klinowych zmiany zapalne występują znacznie częściej jednostronnie, ale jednocześnie z obustronnymi zmianami w pozostałych zatokach.

Wiele czynników o charakterze ogólnym, działających na błonę śluzową i doprowadzających do tej patologii, powoduje, że występowanie zmian obustronnie wydaje się naturalne. Z drugiej jednak strony, biorąc pod uwagę główny patomechanizm powstawania stanu zapalnego w rejonie zatok jako patologii kompleksu ujściowo-przewodowego, to jednostronne występowanie zmian o etiologii zapalnej w zatokach przynosowych jest logicznie i zrozumiałe. Jak do tej pory brak jest wyjaśnienia mechanizmów doprowadzających do powstawania i rozwoju jednostronnych polipów nosa. Niektórzy autorzy postulują, że może to być nieco inna choroba od obustronnych zmian polipowatych. Alergiczny nieżyt nosa i astma również były statystycznie częściej spotykane w obustronnych zmianach polipowatych niż w zmianach jednostronnych. Konieczne są dalsze badania kliniczne. W przypadku przewlekłych obustronnych zmian zapalnych inni autorzy obserwowali również gorsze wyniki leczenia operacyjnego niż w przypadkach zmian jednostronnych. Nie jest to łatwe do wiarygodnego udokumentowania, biorąc pod uwagę trudny do oceny dodatkowy wpływ takich czynników, jak: właściwe leczenie pooperacyjne, współistniejące choroby metaboliczne i o podłożu immunologicznym, palenie papierosów, warunki pracy oraz wiele innych. Jednakże w żadnym z przedstawionych przypadków jednostronnych przewlekłych zmian zapalnych zarówno z polipami, jaki i bez polipów w dotychczasowym okresie obserwacji nie ustaliliśmy wskazań do reoperacji.

Nowotworowe zmiany zatok przynosowych

Nowotwory złośliwe zatok przynosowych występują rzadko, najczęstszym z nich jest rak płaskonabłonkowy, rzadziej rak podstawnomórkowy, gruczolakorak, rak gruczolowo-torbielowaty (Miłośki i in. 2013). Nowotwory łagodne to najczęściej kostniaki, brodawczaki, włókniaki, chrząstki, sporadycznie szkliwiaki czy guzy pochodzenia nerwowego. Nowotwory w rejonie zatok przynosowych często przez dość długi okres nie powodują specyficznych dolegliwości, pozwalających odróżnić rozrost nowotworowy od dość częstych, a przez to bagatelizowanych zmian zapalnych. Stosunkowo częściej niepokoją objawy jednostronne, które są identyczne jak w zmianach obustronnych, powodują

jednak wcześniejsze zgłaszanie się pacjentów do lekarza, a tym samym podjęcie diagnostyki i leczenia.

Nowotwory zatok przynosowych mogą towarzyszyć zmianom zapalnym występującym jedno- lub obustronnie, a także doprowadzając do blokady ujść zatok przynosowych, wtórnie je wywołując. Szczególnie dotyczy to nowotworów łagodnych o powolnym wzroście. Również wiek pacjentów, często powyżej 70. roku życia, powoduje, że procesy te najczęściej nie mają dużej dynamiki.

Jakkolwiek zmiany patologiczne występujące po jednej stronie w zatokach przynosowych są intuicyjnie przez pacjentów traktowane z większą obawą, a przez specjalistę otolaryngologa wnikliwiej diagnozowane w okresie przedoperacyjnym, śródoperacyjnym, jak i w części przypadków podkreślane w zleceniu na badanie histopatologiczne, to zmiany nowotworowe nie były stwierdzane zbyt często.

Brodawczak odwrócony jest nowotworem łagodnym, a jednocześnie sprawiającym najwięcej problemów w rejonie nosa i zatok przynosowych. Jest to nowotwór, który wyrasta z pozostałości błony Schneidera, występującej w rozwoju embrionalnym, położonej na granicy jam nosa i zatok przynosowych. Charakterystyczny obraz histologiczny: wrastanie nowotworowo zmienionego nabłonka w głąb podścieliska w postaci palczastych wypustek dało opisową nazwę brodawczaka – odwrócony. Te właśnie cechy histologiczne oraz miejscowo agresywny wzrost powodują duże trudności z doszczętnym usunięciem nowotworu i stosunkowo częstymi wznowami guza. Etiologia brodawczaków nie jest jednoznacznie ustalona, obecnie najczęściej wiązana jest z zakażeniem wirusem HPV typu 6,11,16,18. Brodawczaki odwrócone mogą ulec zezłośliwieniu, według danych z piśmiennictwa w 3–30% przypadków. Większą skłonność do transformacji w kierunku nowotworu złośliwego – raka płaskonabłonkowego – wykazano w przypadkach wykrycia HPV typu 16 i 18. Objawy kliniczne brodawczaka odwróconego nie są charakterystyczne i zasadniczo nie różnią się od objawów przewlekłych zmian zapalnych nosa i zatok przynosowych. Szczególnie trudne do wczesnego wykrycia są brodawczaki odwrócone u pacjentów po operacjach z powodu przewlekłych zmian zapalnych zatok przynosowych z polipami. Tomografia komputerowa zatok przynosowych jest najczęściej pierwszym badaniem mogącym kierować podejrzenie występowania brodawczaka odwróconego, gdyż jest najczęściej i niemalże rutynowo zlecanym badaniem (nie tylko

przez otolaryngologów) w przypadkach przewlekających się dolegliwości w obrębie zatok przynosowych. Niestety, nie daje ona charakterystycznego obrazu w przypadkach tego nowotworu. Według wielu autorów tomografia komputerowa zazwyczaj sugeruje większą rozległość guza niż potwierdza to operacja. Wydaje się, że lepszą metodą oceny rozmiarów guza jest badanie rezonansu magnetycznego, szczególnie przy penetracji nowotworu poza nos i zatoki przynosowe. Ostateczne rozpoznanie potwierdza jedynie badanie histopatologiczne. Nie ma rozbieżności co do sposobu leczenia brodawczaka odwróconego: jest wyłącznie operacyjne.

Dylemat stanowi często wybór metody operacyjnej. Przesłankami do decyzji o wyborze metody z dostępu zewnętrznego czy endoskopowego są wielkość guza, lokalizacja, rozległość czy doświadczenie operatora. W ostatnich latach wraz z rozwojem techniki endoskopowej i coraz większym doświadczeniem operatorów, wynikającym z większej częstości jej stosowania w operacjach zatok przynosowych, znacznie wzrósł dostępny obszar resekcyjności w tej metodzie. Miernikiem skuteczności obu dostępu operacyjnych była określana częstość wznowy brodawczaka odwróconego po zastosowaniu każdej z metod. Wielu autorów podkreśla oczywiście, że sukces operacyjny w dużej mierze zależy od zaawansowania klinicznego guza, a co za tym idzie, od prawidłowej kwalifikacji do odpowiedniego zakresu operacji. Obecnie wielu autorów na podstawie analizy dużego materiału nie stwierdza różnicy w skuteczności pomiędzy techniką endoskopową a dostępem zewnętrznym. Biorąc pod uwagę inne zalety techniki endoskopowej, stanowi ona metodę z wyboru w leczeniu brodawczaka odwróconego zatok przynosowych zarówno przy pierwszej operacji, jak i usunięciu wznowy.

Wszelkie zmiany patologiczne występujące po jednej stronie w obrębie jam nosa czy zatok przynosowych są traktowane przez pacjentów z większą obawą. Zazwyczaj są również wnikliwiej diagnozowane przez otorynolaryngologa czy radiologa w okresie przedoperacyjnym. Śródoperacyjnie staramy się makroskopowo oceniać usuwane tkanki i dbać o doszczętność operacji. Najbardziej oczywista wydaje się sytuacja w przypadkach kostniaków zatok przynosowych. Jest to jednak pozorne. Oczywiście rozpoznanie i precyzyjnie ustalona lokalizacja dzięki tomografii komputerowej daje dobre przesłanki do zaplanowania operacji. Natomiast wątpliwości dotyczyły pytania, kiedy w takich przypadkach operować. Pacjenci z kostniakami w rejonie

zatok przynosowych zgłaszali się do Kliniki znacznie częściej niż przedstawiamy to w analizowanym materiale (Miłośki i in. 2013), natomiast tylko w niektórych przypadkach uznaliśmy operację za wskazaną i możliwą do wykonania. Nie kwalifikowaliśmy do operacji kostniaków niewielkich rozmiarów, które nie sprawiały dolegliwości i nie powodowały lub nie towarzyszyły zmianom zapalnym w zatokach przynosowych. Operowaliśmy wyłącznie kostniaki zatoki sitowej, chociaż niektóre były zlokalizowane w zachyłku czołowo-sitowym i blokowały również ujście zatoki czołowej. Natomiast w przypadkach dużych kostniaków zatoki czołowej wykonywaliśmy operację z dostępu zewnętrznego metodą osteoplastyczną.

Operacje jam nosa i zatok przynosowych techniką endoskopową są uznaną, bezpieczną i skuteczną procedurą w usuwaniu zmian zapalnych w obrębie jam nosa i zatok przynosowych. Przewlekłe stany zapalne w postaci obrzęków małżowin są leczone w Klinice za pomocą kriochirurgii (Zielińska-Bliźniewska, Repetowski, Olszewski 2010; Zielińska-Bliźniewska i in. 2011). Coraz większe doświadczenie w posługiwaniu się techniką endoskopową powoduje rozszerzanie się wskazań do zastosowania techniki endoskopowej w operacjach nowotworów zatok przynosowych. Nawet wyniki operacji brodawczaka odwróconego, charakteryzującego się tendencją do wznowy, dają podobne lub lepsze efekty niż zewnątrznosowe dostępy operacyjne, przy bez porównania mniejszej destrukcji kostnej. W 4 przypadkach w badaniu histopatologicznym usuniętych tkanek stwierdzono raka płaskonabłonkowego. We wszystkich tych przypadkach zmiany dotyczyły zatoki szczękowej i sitowej oraz brak było przesłanek klinicznych czy radiologicznych sugerujących rozwój nowotworu złośliwego. Dodatkowo zmniejszające czujność onkologiczną było występowanie w 2 przypadkach typowo wyglądających tworów polipowatych w przewodzie nosowym. Operacja techniką endoskopową nie była zastosowana jako metoda operacji rozpoznanego wcześniej nowotworu złośliwego.

W przypadku brodawczaka odwróconego u części chorych obraz radiologiczny lub makroskopowy wygląd usuwanych śródoperacyjnie tkanek sugerował zmianę rozrostową, co potwierdziła ocena histopatologiczna. Często jednak wynik badania histopatologicznego był dla nas pewnym zaskoczeniem. Stąd też opinia, że obraz radiologiczny i nawet duże doświadczenie operacyjne nie może zastąpić badania histopatologicznego usuniętych tkanek. Nasze obserwacje

są zgodne z opiniami innych autorów, że tomografia komputerowa, a również badanie rezonansu magnetycznego często nie sugeruje podejrzenia brodawczaka odwróconego. W przypadkach podejrzenia zmian rozrostowych w badaniu tomografii komputerowej współistniejące zmiany zapalne miały większy zakres niż brodawczak odwrócony.

Pomimo kilkuletniego doświadczenia w leczeniu endoskopowym jamy nosa i zatok przynosowych zawsze obawiamy się ewentualnego powikłania śródoperacyjnego lub pooperacyjnego.

W dotychczasowym materiale wystąpiły następujące powikłania: krwiak wewnątrzczodołowy – 1 przypadek, odma wewnątrzczodołowa – 1 przypadek, pozostałe niepowodzenia to: krwiak okularowy, zrosty pomiędzy przegrodą a małżowinami nosowymi, szybka wznowa polipów (do 12 miesięcy). To ostatnie niepowodzenie występowało u chorych z triadą aspirynową, u których pomimo specjalistycznego leczenia pooperacyjnego zachowawczego wznowa polipów występują bardzo często i niestety czasem dość szybko. ●

PIŚMIENNICTWO

- Malinowska K., Zielińska-Bliźniewska H., Majsterek I., Olszewski J. (2013) Wpływ kompleksu diaka-tetra (N1,3-triazol,kN2) miedź (II) na barierę pro- i antyoksydacyjną osób z polipami nosa. *Otolaryng. Pol.* 67(3), 144-148.
- Miłoński J., Kuśmierczyk K., Urbaniak J., Pietkiewicz P., Olszewski J. (2013) Guzy nowotworowe u chorych z jednostronnymi zmianami zapalnymi zakwalifikowanymi do operacji endoskopowych. *Otolaryngol. Pol.* (zaakceptowano do druku).
- Miłoński J., Olszewski J. (2009) Endoskopowe leczenie chorych z zapaleniami zatok przynosowych i współistniejącymi anatomicznymi zaburzeniami drożności nosa. *Otolaryng. Pol.* 63(7), 16-19.
- Miłoński J., Pietkiewicz P., Olszewski J. (2011) Operacje endoskopowe nosa i zatok przynosowych. *Otolaryng. Pol.* 65(1), 14-19.
- Miłoński J., Pietkiewicz P., Urbaniak J., Olszewski J. (2013) Unilateral pathological lesions of paranasal sinuses removed by endoscopic surgery. *Otolaryngol. Pol.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.otpol.2013.07.002>.
- Miłoński J., Urbaniak J., Zielińska-Bliźniewska H., Olszewski J. (2011) Analiza średniego ciśnienia tętniczego krwi i częstości akcji serca u chorych operowanych z powodów laryngologicznych w okresie przedoperacyjnym oraz śródoperacyjnym i pooperacyjnym. *Otolaryng. Pol.* 65(5), 357-362.
- Miłoński J., Zielińska-Bliźniewska H., Golusiński W., Urbaniak J., Sobański S., Olszewski J. (2013) Effects of three different types of anaesthesia on perioperative bleeding control in functional endoscopic sinus surgery. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 270(7), 2045-2050. DOI 10.1007/s00405-012-2311-1.
- Miłoński J., Zielińska-Bliźniewska H., Pietkiewicz P., Olszewski J. (2011) Analiza oceny histopatologicznej zmian patologicznych usuniętych w endoskopowych operacjach nosa i zatok przynosowych. *Otolaryng. Pol.* 65(6), 447-450.
- Miłoński J., Zielińska-Bliźniewska H., Sobański R., Olszewski J. (2012) Porównanie wpływu różnych rodzajów znieczulenia na kontrolę krwawienia śródoperacyjnego w operacjach endoskopowych zatok przynosowych. *Otolaryng. Pol.* 66(2), 122-125.
- Olszewski J., Miłoński J. (2008) Analiza flory bakteryjnej i grzybiczej zatok szczękowych u chorych operowanych metodą FESS. *Otolaryng. Pol.* 62(4), 458-461.
- Olszewski J., Miłoński J. (2008) Ocena wyników leczenia polipów nosa i zatok przynosowych metodą endoskopową. *Otolaryng. Pol.* 62(4), 400-402.
- Olszewski J., Wiśniewski K. (2008) Ocena stężenia rozpuszczalnych antygenów sCD4 i sCD8 oraz antyoksydacyjnej aktywności enzymatycznej u chorych z przewlekłym zapaleniem zatok szczękowych. *Otorinolaryngologia* 7(2), 73-79.
- Sitarek P., Zielińska-Bliźniewska H., Dzikowski L., Miłoński J., Przybyłowska K., Mucha B., Olszewski J., Majsterek I. (2012) Association of the -14C/G MET and the -765G/C COX-2 gene polymorphisms with the risk of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in a Polish Population. *DNA & Cell Biology* 31(7), 1258-1266.
- Sitarek P., Zielińska-Bliźniewska H., Miłoński J., Przybyłowska K., Majsterek I., Olszewski J. (2012) Znaczenie polimorfizmu -756G/C genu COX dla patogenezy przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa w populacji polskiej. *Otolaryng. Pol.* 66(3), 181-184.
- Zielińska-Bliźniewska H., Repetowski M., Miłoński J., Olszewski J. (2011) Porównawcza ocena wyników leczenia alergicznych i niealergicznych nieżytów nosa za pomocą kriochirurgii. *Otolaryng. Pol.* 65(4), 276-280.
- Zielińska-Bliźniewska H., Repetowski M., Olszewski J. (2010) Zastosowanie kriochirurgii w leczeniu niealergicznych nieżytów nosa. *Otorinolaryngologia* 9(2), 71-75.
- Zielińska-Bliźniewska H., Sitarek P., Miłoński J., Dzikowski L., Przybyłowska K., Olszewski J., Majsterek I. (2012) Association of the -33C/G OSF-2 and the risk of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Polish population. *Mol. Biol. Rep.* 39(5), 5449-5457.