

# Kancerogenność w obrębie skóry prowokowana działaniem alkoholu i promieniowania ultrafioletowego

R.N. Saladi, T. Nektalova, J.L. Fox\*

## STRESZCZENIE

W społeczeństwach zachodnich powszechne jest okazjonalne spożywanie alkoholu podczas aktywności na świeżym powietrzu, takich jak grilowanie lub opalanie. Aktualne dane z piśmiennictwa wskazują, że osoby używające alkoholu częściej ulegają oparzeniom słonecznym, częściej też obserwuje się u nich występowanie raka skóry. Ponadto, ostatnie dowody sugerują, że połączenie subkancerogennych (minimalnych) dawek promieniowania ultrafioletowego (UV) z czynnikami behawioralnymi, środowiskowymi oraz ksenobiotycznymi sprzyja występowaniu problemów zdrowotnych związanych ze skórą, w tym rozwojowi raka skóry. Zakładamy, że połączenie alkoholu i promieniowania UV może nasilić działanie rakotwórcze przez wpływ przejściowych bioproduktów lub metabolitów alkoholu, działających jak substancje uwrażliwiające na światło, co w rezultacie nasila uszkodzenie komórki. Zaproponowaliśmy również mechanizm wyjaśniający działanie rakotwórcze skojarzenia alkoholu i promieniowania UV oraz jego potencjalny udział w nasilaniu uszkodzenia skóry w przebiegu wieloetapowego procesu, jakim jest rozwój raka. Wcześniejsze piśmiennictwo zajmowało się tym wzajemnym działaniem, jednak nie było żadnych badań wyjaśniających powody częstszego występowania raka skóry w grupie używających alkoholu. Wcześniejsze dane epidemiologiczne oraz badania kliniczne uznały jednak ten problem, dlatego konieczne jest sprawdzenie tej hipotezy.

## Wprowadzenie

W społeczeństwach zachodnich częstość występowania raka skóry wzrasta wykładniczo. Każdego roku w Stanach Zjednoczonych rozpoznaje się ponad milion nowych przypadków nieczerniakowych raków skóry (nonmelanoma skin cancers, NMSC), co stanowi około 50% wszystkich przypadków raka.<sup>1</sup> Zachorowalność wzrasta o ponad 10% rocznie, co wiąże się w populacji amerykańskiej z 30% ryzykiem wystąpienia w ciągu życia raka podstawnkomórkowego skóry (basal cell carcinoma, BCC).<sup>2</sup> Natomiast prawdopodobieństwo wystąpienia w ciągu całego życia raka kolczystokomórkowego skóry (squamous cell carcinoma, SCC) wynosi u mężczyzn 9-14%, a u kobiet 4-9%.<sup>3</sup>

Nowotworzenie w obrębie skóry jest wieloetapowym procesem, w skład którego wchodzi: inicjacja, promocja oraz progresja, w których zasadniczą rolę odgrywają kancerogeny środowiskowe oraz czynniki związane ze stylem życia.<sup>4</sup> Chociaż sugerowano wiele różnych etiologii, za najważniejszy czynnik odpowiadający za rozwój raków skóry w populacji ludzkiej uznaje się ultrafioletowe promieniowanie słoneczne (UV).<sup>2,3</sup> Dostępne są przekonujące dowody, że nasilona ekspozycja na promieniowanie UV jest podstawową przyczyną uszkodzenia DNA, przynajmniej w przypadku NMSC, i stanowi kompletny kancerogen zarówno na etapie inicjacji, jak i promocji.<sup>5</sup> Istnieją dowody sugerujące, że ekspozycja na subkancerogenne (minimalne) dawki UV wspólnie z innymi czynnikami behawioralnymi, środowiskowymi oraz ksenobiotycznymi wiąże się ze wzrostem częstości występowania problemów zdrowotnych związanych ze skórą, które mogą również wiązać się z rozwojem raków skóry.<sup>5-9</sup> Ten przykuwający uwagę dowód wskazuje, że połączenie czynników środowiskowych i związanych ze sposobem życia może

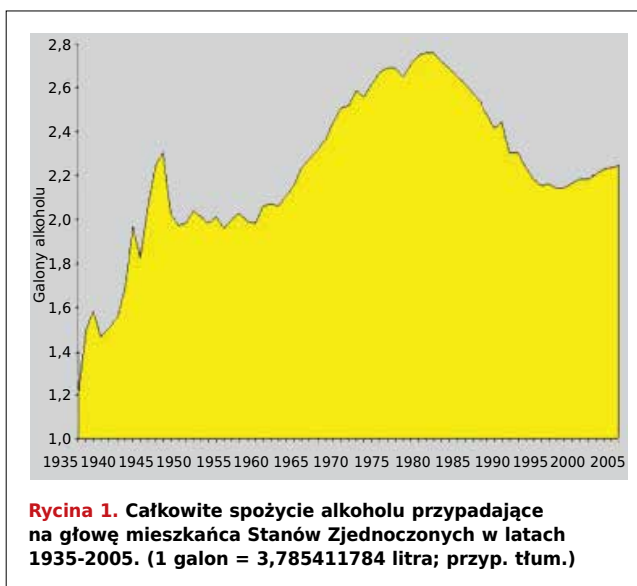
New age skin research foundation, Fresh Meadows, NY, USA

\*Advanced Dermatology Patient Center, Fresh Meadows, NY 11365, USA

Adres korespondencyjny: Dr Rao Saladi, Medical Director, New Age Skin Research Foundation, 58-47 188th Street, Fresh Meadows, NY 11365, USA

Clinical and Experimental Dermatology 2010;35:7-11

Dermatologia po Dyplomie 2010;1(2):27-32



prowadzić do nasilenia ich działania rakotwórczego w większym stopniu niż działanie każdego z osobna w dawkach subkancerogennych.

W społeczeństwach zachodnich popularne jest używanie alkoholu w trakcie spotkań na świeżym powietrzu, takich jak: grilowanie lub opalanie. W Stanach Zjednoczonych i w Europie, jak również w wielu innych państwach, obserwuje się nasilony wzrost spożycia alkoholu w trakcie pobytu na plaży zarówno przez nastolatków, jak i dorosłych. Zakładamy, że używanie alkoholu w połączeniu z opalaniem może nasilać wpływ rakotwórczy, co zostało poparte dowodami z piśmiennictwa. Warthan i wsp.<sup>10</sup> wykazali, że używanie alkoholu zwiększa stopień oparzenia słonecznego. Zatem powtarzające się jednoczesne ekspozycje na UV i alkohol mogą prowadzić do zwiększenia częstości występowania zmian skórnych o charakterze przednowotworowym oraz nowotworów złośliwych. W innym badaniu, przeprowadzonym przez Mukamala,<sup>11</sup> użyto kwestionariusza do oceny związku między używaniem alkoholu a częstością występowania poparzeń słonecznych. Uzyskane wyniki wykazały dodatni związek między nasileniem picia a liczbą oparzeń, przypisując około 18% wszystkich przypadków użyciu alkoholu.<sup>11</sup>

### Spożycie alkoholu a kancerogenność

W Stanach Zjednoczonych i innych krajach zachodnich alkohol jest najbardziej rozpowszechnioną używką. W 14 państwach europejskich odnotowano w ostatniej dekadzie znaczący wzrost jego spożycia, zwłaszcza wśród nastolatków.<sup>12</sup> Szacuje się, że około 7% dorosłej populacji Stanów Zjednoczonych zmaga się z problemem alkoholowym.<sup>13</sup> Dane przedstawione przez US Centers for Disease Control and Prevention wskazują, że 48% do-

rosłych 18 r.ż. regularnie używa alkoholu, a 12% robi to nieregularnie.<sup>14</sup> W sumie w latach 1935-2005 zaobserwowano w Stanach Zjednoczonych wzrost spożycia alkoholu przypadający na głowę mieszkańca (ryc. 1).<sup>15</sup> Zwiększone używanie alkoholu związane jest częstszym występowaniem zaburzeń społeczno-behawioralnych oraz chorób, w tym nowotworów.<sup>16</sup> Wiele danych z piśmiennictwa potwierdza pogląd, że intensywne picie alkoholu zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia niektórych nowotworów (w tym raka wątroby, przełyku, nosogardła, odbytnicy i piersi).

Mechanizmy, w których dochodzi do promowania kancerogenezy w wyniku używania alkoholu, są słabo poznane. Zaproponowano kilka możliwości, takich jak indukcja mikrosomalnego cytochromu P450, który aktywuje prokancerogeny, tworzenie aldehydu octowego i reaktywnych wolnych rodników oraz produktów, powstawanie pęknięć łańcucha DNA, nieprawidłowa zdolność wątroby do metabolizowania nitrozamin pochodzących z żywności oraz zaburzenia układu odpornościowego i nieprawidłowe odżywianie.<sup>17</sup> Chociaż alkohol sam w sobie nie jest znany jako kancerogen, sugeruje się, że jego rakotwórcze działanie związane jest przede wszystkim z przekształcaniem do aldehydu octowego (acetaldehydu, AcH), następującym wkrótce po jego spożyciu. Acetaldehyd stanowi główny metabolit etanolu i jest klasyfikowany jako znany kancerogen.<sup>18</sup>

### Spożycie alkoholu a rak skóry

Łączne dane epidemiologiczne sugerują, że spożywanie alkoholu stanowi czynnik ryzyka częstszego występowania raków skóry, jamy ustnej oraz powierzchni nabłonka w obrębie głowy i szyi.<sup>14</sup> Wykazano, że takie nowotwory, jak: BCC, SCC oraz czerniak częściej występują u osób używających alkoholu niż u tych, które tego nie robią.<sup>5,10,17,19-22</sup> Samo promieniowanie UV może oddziaływać na skórę jako kompletny czynnik rakotwórczy, przynajmniej w odniesieniu do NMSC, wykazujący zarówno efekt inicjacji, jak i promocji.<sup>5</sup> Dane epidemiologiczne sugerują jednak, że osoby używające alkoholu są podatniejsze na wystąpienie ostrych i przewlekłych uszkodzeń skóry związanych z ekspozycją na słońce niż osoby nieużywające alkoholu. Ostra ekspozycja na promieniowanie UV może doprowadzić do silnego oparzenia słonecznego z obecnością znacznego rumienia, obrzęku, pigmentacji oraz pęcherzy. W badaniu histologicznym stwierdza się nasilony stan zapalny oraz przerost skóry.<sup>5</sup> Przewlekła ekspozycja wiąże się z przedwczesnym starzeniem się skóry oraz rozwojem raka.<sup>5</sup> Badanie przeprowadzone przez Warthan i wsp. wykazało, że u osób używających alkoholu na plaży oparzenia słoneczne są cięższe i częściej wymagają środków znieczulających w trakcie powrotu do zdrowia niż u osób niepijących.<sup>11</sup>

Ponadto w dużym populacyjnym badaniu przeprowadzonym przez Mukamala<sup>11</sup> wśród >300 000 dorosłych, używanie alkoholu było dodatkowo związane ze zwiększoną liczbą oparzeń słonecznych. Ten wniosek został poparty przez kilka dalszych badań epidemiologicznych. BCC stanowi prawie 80% wszystkich raków skóry, a częstość jego występowania w Stanach Zjednoczonych wynosi ponad milion nowych przypadków rocznie.<sup>1</sup> Kilka dużych badań populacyjnych,<sup>19-21</sup> w tym przeprowadzone z dużą dokładnością przez Freedmana i wsp.,<sup>21</sup> oceniało związek między używaniem alkoholu i wystąpieniem BCC, regulowanym różnymi czynnikami zdrowotnymi, ekspozycją na słońce oraz czynnikami uwrażliwiającymi na słońce. Wykazano, że w wyniku używania alkoholu dochodzi do znacznie częstszego występowania BCC ( $p < 0,0001$ ), zwłaszcza u osób, u których w wywiadzie występowało spożywanie napojów alkoholowych podczas umiarkowanej do dużej ekspozycji na słońce. U osób nieużywających alkoholu, pijących <1-2, 3-6, 7-14 oraz >14 drinków w tygodniu stwierdzono wieloczynnikowe ryzyko wynoszące odpowiednio: 1,1 (95% PU 0,9-1,3), 1,3 (1,1-1,5), 1,4 (1,2-1,7) oraz 1,0 (0,7-1,6).<sup>20,21</sup> Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że osoby spożywające >30 g alkoholu były w 40% bardziej narażone na wystąpienie BCC niż osoby niepijące.<sup>20,21</sup> U uzależnionych od alkoholu częściej występuje naciekowa postać BCC, która jest agresywnym podtypem tego nowotworu.<sup>23</sup> Ogólnie uważa się, że u osób uzależnionych choroba przebiega bardziej agresywnie niż w przypadku osób nieuzależnionych.<sup>13</sup> W wielu badaniach wykazano również, że używanie alkoholu predysponuje do wystąpienia SCC jamy ustnej, głowy i szyi.<sup>24</sup> Siedemdziesiąt pięć procent przypadków zgonów z powodu raków skóry stanowi czerniak, najzłośliwszy ze wszystkich nowotworów skóry.<sup>1</sup> Jego związek ze spożywaniem alkoholu był w większości ograniczony do badań porównawczych przypadków przeprowadzonych w poprzedniej dekadzie.<sup>17,25</sup> W dużym populacyjnym badaniu kohortowym stwierdzono jednak wzrost częstości zachorowań na czerniaka wraz ze wzrostem spożycia alkoholu (ryzyko 2,1 i 95% PU 0,9-4,8 dla >14 drinków w tygodniu w porównaniu z osobami niepijącymi).<sup>22</sup> Podsumowując, przytoczone powyżej epidemiologiczne badania kliniczne wykazały, że picie alkoholu stanowi czynnik ryzyka rozwoju NMSC i czerniaka. Nadal jednak nie jest znany dokładny mechanizm, w którym dochodzi do rozwoju nowotworów, w tym raków skóry, na skutek spożywania alkoholu. Wielu epidemiologów jest zwolennikami poglądu, że konieczne są dalsze badania pozwalające na zrozumienie mechanizmów leżących u podstawy nowotworzenia.<sup>10,20,22</sup> Nasza obecna hipoteza zakłada, że ma to związek ze spożywaniem alkoholu w trakcie ekspozycji na słońce, jak również z ich wspólnym działaniem kancerogennym.

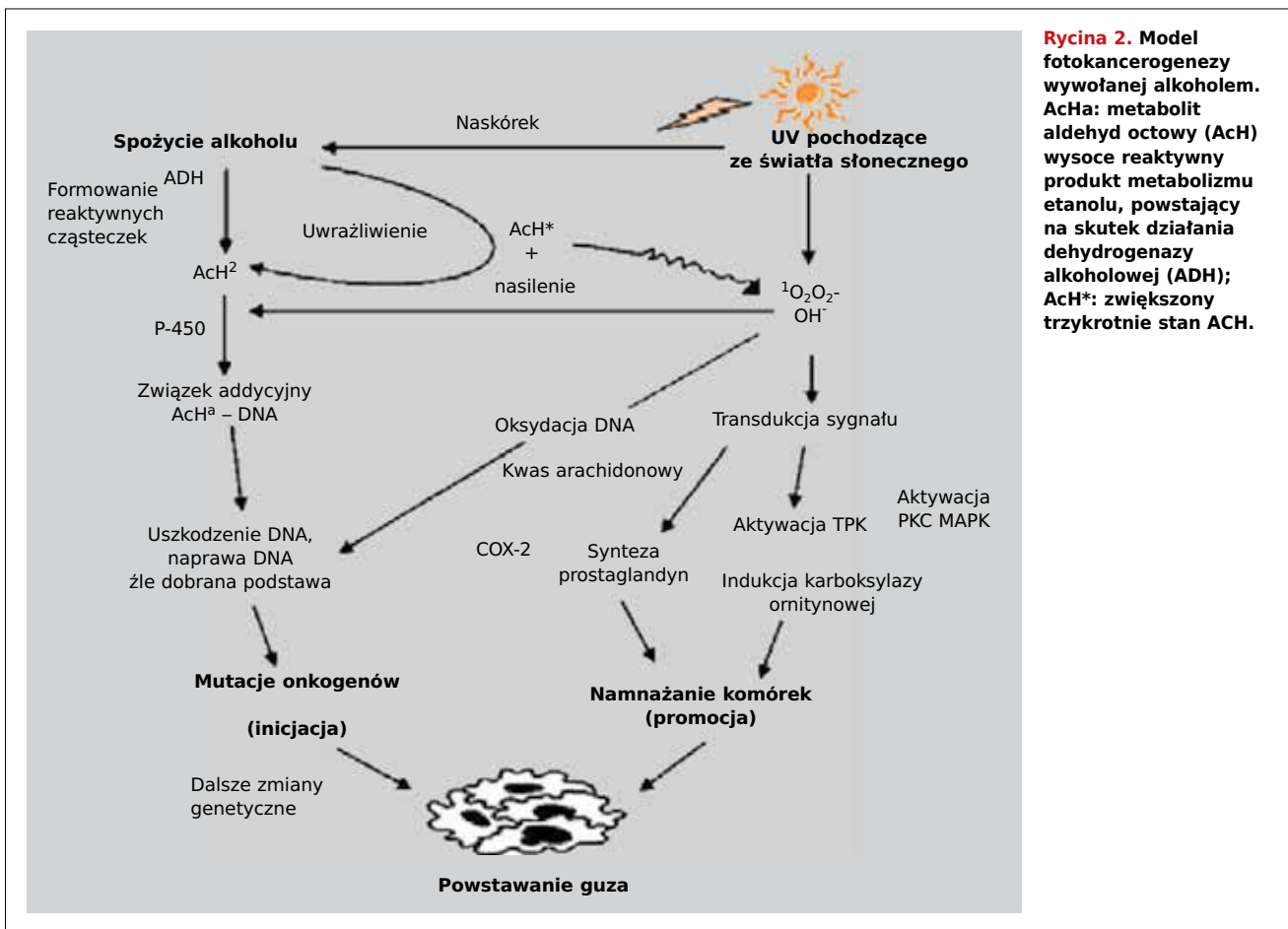
## **Prawdopodobne mechanizmy/ mechanizm rozwoju raka indukowanego działaniem alkoholu i promieniowania ultrafioletowego**

Zakładamy, że spożycie alkoholu (etanolu) w warunkach narażenia na promieniowanie UV może istotnie nasilić uszkodzenie komórki i w konsekwencji prowadzić do powstania raka skóry. Etanol przekształca się do AcH i jest metabolizowany w organizmie zaraz po spożyciu. Ta wysoce reaktywna substancja ma działanie fotouwrażliwiające, generując w wyniku ekspozycji na UV reaktywne formy tlenu (reactive oxygen species, ROS) i ich pochodne (related oxygen intermediates, ROI). ROS wytwarzane przez AcH-UV w dalszych etapach indukują oksydacyjne uszkodzenie DNA, nasilają przyłączenie AcH do DNA (efekt genetyczny), aktywują kaskadę przekazywania sygnałów oraz syntezę prostaglandyn (efekt epigenetyczny). Z tego powodu połączenie alkoholu z działaniem UV nasila zarówno inicjację, jak i promocję, prowadząc do synergicznej kancerogenezy.

Komórkowe mechanizmy leżące u podstaw uszkodzającego wpływu spożywania alkoholu są słabo zdefiniowane, a ich wpływ na różne układy komórkowe pozostaje niejasny.<sup>26</sup> Wydaje się, że zarówno przewlekłe, jak i ostre używanie alkoholu wiążą się z różnymi wzorcami uszkodzenia tkanek. ROS, neutrofile, cytokiny i hemokiny są jednymi znanymi czynnikami wiążącymi się z uszkodzeniem alkoholowym.<sup>26</sup> Etanol szybko przedostaje się do płynów organizmu i może być z wielu z nich, np. krwi, potu, śliny, moczu, wydychanego powietrza (wydychany alkohol) pobrany. Niemal wszystkie alkohole ulegają w organizmie metabolizmowi do AcH i są przekształcane do octanu przy udziale odpowiednio dehydrogenazy alkoholowej (ADH) oraz dehydrogenazy aldehydowej (ALDH). Zarówno ADH, jak i AcH obecne są w tkankach organizmu, również w skórze, i biorą udział w ogólnym metabolizmie etanolu.

Acetaldehyd jest wysoce reaktywnym związkami chemicznym i może łączyć się z białkami tkanek, jak również z innymi biologicznymi elementami, tworząc addycyjne związki AcH.<sup>28</sup> W konsekwencji oksydacji AcH przez enzymy i frakcje komórkowe dochodzi do wytwarzania wolnych rodników, co prowadzi do powstania w różnych tkankach, w tym w skórze, addycyjnych związków AcH. Ich obecność została potwierdzona badaniami *in vitro*<sup>29,30</sup> i *in vivo*, w których etanol podawano doustnie.<sup>27,31,32</sup> Te związki pozostawały w organizmie przez godziny, a nawet dni po eliminacji etanolu, a ich obecność mogła być określona ilościowo eksperymentalnie. Wiadomo jednak, że stężenia octanu związane są jedynie z aktualnym spożyciem alkoholu.<sup>29,33</sup>

Przez lata zgromadzono dowody wskazujące na ważną rolę AcH i jego metabolitów w różnych działaniach alkoholu. Przykładem może być to, że wzrost stężenia



ludzkiego AcH powoduje różne skórne objawy, takie jak rozszerzenie naczyń związane ze wzrostem temperatury skóry i subiektywnym odczuciem ciepła i zaczerwienienie skóry twarzy.<sup>28</sup> Metabolizm AcH może spowodować nasilenie tworzenia się ROS. Są dowody potwierdzające, że stres oksydacyjny nasila się w tkankach ekspozowanych na alkohol.<sup>26,34</sup> Miejscowe nagromadzenie się ROS i cząstek związanych z wolnymi rodnikami jest odbiciem równowagi między ich formowaniem i przekształcaniem, która wydaje się starannie regulowana przez układy sygnałowe, będące częścią komórkowego układu odpowiedzi na stres. Lecznicze stosowanie etanolu może wpływać na tę równowagę nie przez nasilenie formowania ROS lub osłabianie siły stresu oksydacyjnego, ale również przez interakcje z kontrolą komórkowej drogi sygnałowej. Takie powszechne mechanizmy działania etanolu mogą wywierać różny wpływ na poszczególne tkanki, w zależności od kontekstu czynnościowego i innych czynników stresowych oddziałujących na komórki, w tym czynników zewnętrznych, takich jak ekspozycja na promieniowanie UV, jak w naszej hipotezie.<sup>26</sup>

### Sprawdzanie hipotezy

Przytłaczające dowody wskazują, że ROS i związane z nimi pochodne odgrywają istotną rolę w inicjacji i promocji kancerogenezy.<sup>5</sup> Chociaż mogą istnieć inne mechanizmy, proponujemy hipotezę koncentrującą się na ROS, według której alkohol działa jako substancja fotouwrażliwiająca, generująca pod wpływem promieniowania UV duże ilości ROS (ryc. 2). Na podstawie tego założenia wysnuto hipotezy pierwotną i wtórną. Pierwotna hipoteza zakłada, że ROS prowadzą do oksydacyjnego uszkodzenia DNA i nasilają łączenie się AcH-DNA (efekt genetyczny). Skutkiem są mutacje genetyczne i inicjacja kancerogenezy. Wtórna hipoteza mówi, że ROS nasilają aktywację kaskady sygnałowej (efekt epigenetyczny), stymulując w ten sposób proliferację komórek i prowadząc do promocji guza. Z tego powodu połączenie alkoholu i promieniowania UV nasila synergicznie kancerogenezę. Wyjątkowość tego założenia polega na tym, że interakcje między alkoholem a promieniowaniem UV skutkują „trzecim uszkodzeniem genetycznym” (tlenowe uszkodzenie DNA) i uwrażliwieniem kaskady sygnałowej. Istnieją dowody, że promieniowanie UV



w połączeniu z substancjami chemicznymi prowadzi do powstawania tlenu singletowego i anionów nadtlenkowych<sup>28</sup> oraz, że substancje fotouwrażliwiające nasilają wytwarzanie H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i powstawanie 8-hydroksydeoksyganozyny w ludzkich tkankach narażonych na UV, podobnie jak w skórze mysiej.<sup>4</sup> W konsekwencji uszkodzenie prowadzi do rozwoju raka.<sup>5</sup> Z tego względu założenie ma dobre podstawy, jest poparte klinicznymi i epidemiologicznymi informacjami i może zostać sprawdzone eksperymentalnie.

#### Punkty do zapamiętania

- Częstość występowania raków skóry w społeczeństwach zachodnich wzrasta wykładniczo.
- Kancerogeneza jest wieloetapowym procesem składającym się z: inicjacji, promocji oraz progresji.
- Promieniowanie UV w połączeniu z czynnikami behawioralnymi, środowiskowymi oraz ksenobiotycznymi może nasilać prawdopodobieństwo raka skóry.
- W ostatnich latach obserwuje się wzrost spożycia alkoholu, co wiąże się ze wzrostem częstości występowania nowotworów.
- Spożycie alkoholu zwiększa częstość występowania raka u myszy, oparzeń słonecznych u ludzi oraz przypadków: BCC, SCC i czerniaka.
- Chociaż sam alkohol nie jest kancerogenem, jego metabolit AcH jest wysoce reaktywnym związkiem chemicznym, który pozostaje po eliminacji etanolu.
- Etanol szybko przedostaje się do tkanek organizmu i prawie cały spożyty alkohol ulega metabolizmowi.
- Zakłada się, że za pośrednictwem metabolitów alkoholu, które wykazują działanie fotouwrażliwiające, dochodzi do nasilenia uszkodzenia komórek, co w połączeniu z promieniowaniem UV zwiększa ryzyko rozwoju raka.

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

©Copyright 2009 The Authors. Journal Compilation © 2009 British Association of Dermatologists. This translation of the article Induction of skin carcinogenicity by alcohol and ultraviolet light by RN Saladi, T. Nektalova and JL Fox from Clinical and Experimental Dermatology 2010;35:7-11 is reproduced with permission of John Wiley&Sons, Inc.

#### Piśmiennictwo

1. American Academy of Dermatology. Information on Skin Cancer 2008 Available at: <http://www.aad.org> (accessed 28 November 2008).
2. Armstrong BK, Kricker A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 2001;63:8-18.
3. Miller DL, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:774-8.
4. Yuspa SH, Dlugosz AA, Denning MF, Glick AB. Multistage carcinogenesis in the skin. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1996;1:147-50.
5. de Grujil FR. Photocarcinogenesis. UVA vs. UVB radiation. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002;15:316-20.
6. Goldsmith LA. Skin effects of air pollution. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;114:217-19.
7. Saladi R, Austin L, Gao D et al. The combination of benzo [a] pyrene and ultraviolet A causes an in vivo time-related accumulation of DNA damage in mouse skin. *Photochem Photobiol* 2003;77:413-19.
8. Rossman TG, Uddin AN, Burns FJ, Bosland MC. Arsenite is a cocarcinogen with solar ultraviolet radiation for mouse skin: an animal model for arsenic carcinogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001;176:64-71.
9. Emmett EA. Occupational skin cancer: a review. *J Occup Med* 1975;17:44-9.
10. Warthan MM, Sewell DS, Marlow RA et al. The economic impact of acute sunburn. *Arch Dermatol* 2003;139:1003-6.
11. Mukamal KJ. Alcohol consumption and self-reported sunburn: a cross-sectional, population-based survey. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:584-9.
12. Norstrom T. Per capita alcohol consumption and all-cause mortality in 14 European countries. *Addiction* 2001;96(Suppl. 1):S113-28.
13. Smith KE, Fenske NA. Cutaneous manifestations of alcohol abuse. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:1-16; quiz 16-8.
14. Pleis JR, Lethbridge-C, ejku M. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey. *Natl Center for Health Statistics Vital Health Stat* 2006;10:2007.
15. Lakins NE, LaVallee RA et al. Surveillance Report 82: Apparent Per Capita Alcohol Consumption: National, State, and Regional Trends, 1977-2005. Bethesda, MD: NIAAA., Division of Epidemiology and Prevention Research, Alcohol Epidemiologic Data System. Available at: <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/surveillance82/CONS05.htm> (accessed 28 November 2008).
16. Toumbourou JW, Williams IR, White VM et al. Prediction of alcohol-related harm from controlled drinking strategies and alcohol consumption trajectories. *Addiction* 2007 2004;99:498-508.
17. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer* 2001;85:1700-5.
18. IARC. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man: some miscellaneous pharmaceutical substances. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Man* 1977;13:1-255.
19. Corona R, Dogliotti E, D'Errico M et al. Risk factors for basal cell carcinoma in a Mediterranean population: role of recreational sun exposure early in life. *Arch Dermatol* 2001;137:1162-8.
20. Fung TT, Hunter DJ, Spiegelman D et al. Intake of alcohol and alcoholic beverages and the risk of basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1119-22.
21. Freedman DM, Sigurdson A, Doody MM et al. Risk of basal cell carcinoma in relation to alcohol intake and smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:1540-3.
22. Freedman DM, Sigurdson A, Doody MM et al. Risk of melanoma in relation to smoking, alcohol intake, and other factors in a large occupational cohort. *Cancer Causes Control* 2003;14:847-57.
23. Merimsky O, Inbar M. Alcohol intake-associated skin and mucosal cancer. *Clin Dermatol* 1999;17:447-55.
24. Chou SP, Grant BF, Dawson DA. Alcoholic beverage preference and risks of alcohol-related medical consequences: a preliminary report from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:1450-5.
25. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. Alcohol consumption and the risk of cancer: a meta-analysis. *Alcohol Res Health* 2001; 25:263-70.
26. Molina PE, Hoek JB, Nelson S et al. Mechanisms of alcohol-induced tissue injury. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27:563-75.
27. Swift R. Direct measurement of alcohol and its metabolites. *Addiction* 2003;98(Suppl. 2):73-80.
28. Eriksson CJ. The role of acetaldehyde in the actions of alcohol (update). *Alcohol Clin Exp Res* 2001 2000;25:155-325.
29. Pronko PS, Velichko MG, Moroz AR, Rubanovich NN. Lowmolecular-weight metabolites relevant to ethanol metabolism: correlation with alcohol withdrawal severity and utility for identification of alcoholics. *Alcohol* 1997;32:761-8.
30. Wright RM, McManaman JL, Repine JE. Alcohol-induced breast cancer: a proposed mechanism. *Free Radic Biol Med* 1999;26:348-54.
31. Niemela O, Parkkila S, Worrall S et al. Generation of aldehyde-derived protein modifications in ethanol-exposed heart. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27:1987-92.
32. Niemela O. Distribution of ethanol-induced protein adducts *in vivo*: relationship to tissue injury. *Free Radic Biol Med* 2001;31:1533. 8 35. 21.
33. Nakao LS, Ouchi D, Augusto O. Oxidation of acetaldehyde by peroxynitrite and hydrogen Peroxide/Iron (II). Production of acetate, formate, and methyl radicals. *Chem Res Toxicol* 1999;12:1010-18.
34. Chen A, Davis BH. The DNA binding protein BTEB mediates acetaldehyde-induced, jun N-terminal kinase-dependent alpha I (I) collagen gene expression in rat hepatic stellate cells. *Mol Cell Biol* 2000;20:2818-26.

## KOMENTARZ

**Dr hab. med. Mariola Pawlaczyk**

Kierownik Zakładu Profilaktyki Chorób Skóry Katedry Biologii i Ochrony Środowiska  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Niemelanocytowe raki skóry (nonmelanoma skin cancers, NMSC) są najczęściej występującymi nowotworami u ludzi, przy czym około 75-80% tej grupy stanowią raki podstawnokomórkowe (basal cell carcinoma, BCC) a około 25% raki kolczystokomórkowe (squamous cell carcinoma, SCC). Czynnikiem genetycznym determinującym rozwój NMSC jest fototyp skóry. Obok predyspozycji genetycznych istotną rolę w wieloetapowym procesie kancerogenezy odgrywają czynniki środowiskowe. Po raz pierwszy zwrócił na nie uwagę w 1715 roku Percivall Pot, który opisał związek etiologiczny SCC zlokalizowanych na nosie z narażeniem na kontakt z sadzą kominową. W czasie rewolucji przemysłowej dowiedziono wpływu substancji chemicznych (arsenu, smoły pogazowej) i olejów przemysłowych na rozwój NMSC. Do czynników ryzyka wystąpienia NMSC zalicza się dziś także narażenie zawodowe na kontakt z pestycydami i węglowodorami aromatycznymi, ekspozycję na promieniowanie jonizujące, zakażenie HPV, palenie tytoniu, nadmiar tłuszczów w diecie, oparzenia termiczne i immunosupresję. Kancerogenem środowiskowym o kluczowym znaczeniu i udowodnionym wpływie na proces inicjacji i promocji NMSC u osób o jasnej karnacji jest promieniowanie ultrafioletowe (UV), pochodzące głównie z promieniowania słonecznego, ale również ze sztucznych źródeł.

Na rozwój NMSC wpływa średnia roczna dawka promieniowania UV, której wartość koreluje z zapadalnością na te nowotwory. O rozwoju SCC decyduje długotrwała ekspozycja na promieniowanie UV, podczas gdy ryzyko zachorowania na BCC wiąże się z krótkotrwałą, intensywną ekspozycją prowadzącą do oparzeń. Szczególną rolę przypisuje się narażeniu na promieniowanie słoneczne w dzieciństwie i młodości. Doniesienia z piśmiennictwa ostatnich lat wskazu-

ją, że nawet minimalne dawki promieniowania słonecznego w skojarzeniu z dodatkowymi czynnikami behawioralnymi i środowiskowymi mogą odgrywać istotną rolę w procesie kancerogenezy działając synergicznie, podczas gdy każdy z tych czynników oddzielnie nie wykazuje takich właściwości. Prowadzi to w rezultacie do rozwoju problemów zdrowotnych wpływających bezpośrednio na wzrost zachorowań na NMSC.

Autorzy prezentowanej publikacji stawiają hipotezę, że spożywanie alkoholu w połączeniu z ekspozycją na promieniowanie słoneczne prowadzi do wzrostu liczby NMSC.

Opierając się na danych z piśmiennictwa przytaczają argumenty potwierdzające tę hipotezę oraz omawiają mechanizmy, na drodze których oba te czynniki mogą działać jako kancerogeny. Spożywanie alkoholu połączone z ekspozycją na promieniowanie słoneczne zwiększa ryzyko wystąpienia oparzeń skóry, prowadząc do rozwoju stanów przedrakowych i nowotworów skóry. Alkohol już od wielu lat jest uznanym czynnikiem środowiskowym znacząco zwiększającym ryzyko zachorowania na raka wątroby, przełyku, jamy ustnej, krtani, jelit, odbytu i piersi. Autorzy artykułu opisują mechanizmy, przez które alkohol może być przyczyną wzrostu ryzyka zachorowania na NMSC. Biorąc pod uwagę to, że Europa przoduje w rankingach spożycia alkoholu na świecie a jednocześnie w ciągu ostatnich lat odnotowuje się stały wzrost zachorowań na NMSC, problem poruszony w prezentowanym artykule przeglądowym wydaje się aktualny i istotny ze względu na postępowanie profilaktyczne.

Należy pamiętać, że chorujący na BCC czy SCC należą do grupy ryzyka rozwoju także innych niż NMSC nowotworów.