

Streszczenie

Chemokiny są białkami niskocząsteczkowymi o właściwościach chemotaktycznych, które aktywują różne populacje leukocytów poprzez receptory związane z białkami G. Wykazano, że chemokiny i ich receptory odgrywają znaczącą rolę w wielu procesach zarówno fizjologicznych, jak i patologicznych. Białka te mogą mieć także znaczenie w rozwoju chorób nowotworowych, w tym raka trzustki. Gruczolakorak trzustki jest nowotworem o złym rokowaniu. Jest on najczęściej rozpoznawany w zaawansowanym stadium, kiedy obecne są już przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych lub do narządów odległych. Średni czas przeżycia chorych od chwili rozpoznania wynosi 3-6 miesięcy. Sugeruje się, że chemokina CXCL8 i jej receptor CXCR2 biorą udział w rozwoju gruczolakoraka trzustki. Badania immunohistochemiczne wykazały wzmożoną ekspresję CXCL8 i/lub CXCR2 w tkankach raka trzustki. Ponadto nadekspresja CXCR2 korelowała ze stopniem zaawansowania tego nowotworu. Jednakże jak dotąd nie oceniano przydatności diagnostycznej oznaczania stężeń chemokiny CXCL8 i receptora CXCR2 w surowicy chorych na gruczolakoraka trzustki w porównaniu z klasycznymi markerami nowotworowymi.

W związku z tym celem niniejszej pracy było:

1. Oznaczenie stężeń chemokiny CXCL8 oraz receptora CXCR2 we krwi chorych na raka trzustki i porównanie tych stężeń z grupą kontrolną osób zdrowych.
2. Zbadanie zależności stężeń CXCL8 i receptora CXCR2 od stadium zaawansowania nowotworu oraz cech kliniczno-patologicznych raka trzustki.
3. Porównanie stężenia ww. białek ze stężeniami markerów nowotworowych raka trzustki, tj. CA 19-9 i CEA, a także stężeniami markerów stanu zapalnego – CRP i CXCR4.
4. Określenie wskaźników diagnostycznych (czułości i swoistości diagnostycznej, wartości predykcyjnej wyniku dodatniego i ujemnego oraz mocy diagnostycznej w oparciu o wielkość pola powierzchni pod krzywą ROC) chemokiny CXCL8 i receptora CXCR2.

Grupę badaną stanowili chorzy na gruczolakoraka trzustki, zaś grupa kontrolna składała się ze zdrowych ochotników. Materiałem do badań była surowica krwi żyłnej, pobrana przed włączeniem leczenia. Stężenia CXCL8, CXCR2 i CXCR4 we krwi pacjentów oznaczono metodą mikroimmunoenzymatyczną ELISA, natomiast stężenia klasycznych markerów nowotworowych CA 19-9 i CEA oraz białka C-reaktywnego (CRP) we krwi oznaczono na analizatorze Architect 8200 firmy Abbott, przy pomocy gotowych zestawów do oznaczeń. Różnice stężeń badanych białek między chorymi na raka trzustki a grupą kontrolną poddano analizie statystycznej metodami dobranymi odpowiednio do rozkładu uzyskanych wyników.

Wykazano, że stężenia CXCL8 i receptora CXCR2 były znacząco wyższe u chorych na raka trzustki niż u osób zdrowych. Stężenia CXCL8 były także znacząco wyższe u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych niż u osób z grupy N0 i korelowały dodatnio z obecnością przerzutów w węzłach chłonnych i ze stężeniami CRP. Oznaczenia tej chemokiny charakteryzowały się również najwyższą czułością diagnostyczną spośród badanych białek, zaś łączna analiza CXCL8 z CXCR2, a także z markerami nowotworowymi CEA i CA 19-9 zwiększała czułość diagnostyczną oznaczeń do 100%. Najwyższą moc diagnostyczną w rozpoznawaniu raka trzustki, ocenianą na podstawie pola powierzchni pod krzywą ROC, uzyskano dla oznaczeń CXCL8. Zwiększenie stężenia tej cytokiny okazało się niezależnym, istotnym czynnikiem ryzyka raka trzustki w analizie wieloczynnikowej.

Uzyskane wyniki sugerują udział osi CXCL8-CXCR2 w rozwoju gruczolakoraka trzustki i rolę CXCL8 w progresji tego nowotworu, natomiast korelacja stężeń CXCL8 ze stężeniami CRP wskazuje na znaczenie procesu zapalnego w rozwoju raka trzustki. Otrzymane rezultaty sugerują również przydatność oznaczania tej chemokiny w procesie diagnostycznym chorych na ten nowotwór i w ocenie jego progresji, zwłaszcza w połączeniu z dotychczas stosowanymi markerami CA 19-9 i CEA, a także markerem stanu zapalnego – CRP. 67