

8. STRESZCZENIE /ABSTRACT

Wstęp: Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym i drugą przyczyną zgonów z powodu nowotworu u kobiet w Polsce. Z uwagi na częstość występowania, występowanie w każdej grupie wiekowej oraz złożony proces leczenia zależny od stopnia zaawansowania, biologii nowotworu czy preferencji chorej, stanowi ważny problem współczesnej medycyny. Jednym z czynników ryzyka wystąpienia nowotworu są zaburzenia metabolizmu lipidów, szczególnie podwyższony poziom LDL. Cholesterol i jego metabolity są zarówno czynnikami pobudzającymi komórki nowotworowe do wzrostu i proliferacji, jak i źródłem energii dla komórki nowotworowej czy materiałem budulcowym. Z drugiej strony, choroba nowotworowa, poprzez produkcję licznych cytokin i czynników prozapalnych, wpływa na procesy metaboliczne organizmu, prowadząc do zmian w regulacji stężenia poszczególnych frakcji lipidowych.

Cele pracy: Głównym celem rozprawy była ocena stężeń białek transportujących estry cholesterolu (CETP) i fosfolipidy (PLTP) w surowicy u pacjentek z rozpoznaniem nowotworem gruczołu sutkowego. Cele szczegółowe to:

1. Ocena związku między obecnością aktywnej choroby nowotworowej piersi a stężeniem białek CETP i PLTP, a także enzymów regulujących metabolizm lipidów; lipazy lipoproteinowej (LPL) i acylotransferazy lecytynowo-cholesterolowej (LCAT);
2. Ocena związku między stężeniem białek CETP i PLTP, a zaawansowaniem raka piersi;
3. Analiza przydatności oznaczeń CETP i PLTP, a także LPL i LCAT w surowicy jako markerów występowania raka piersi;
4. Ocena lipidogramu i związku między stężeniem białek transportujących lipidy a lipidami u kobiet z rozpoznaniem rakiem piersi.

Materiał i metody: Badaniem objęto 135 pacjentek z rozpoznaniem nowotworem piersi leczonych w Dolnośląskim Centrum Onkologii i 90 kobiet bez rozpoznania nowotworu, tworzących grupę kontrolną. U wszystkich badanych oznaczano parametry gospodarki lipidowej: stężenie cholesterolu całkowitego, zawartego we frakcjach HDL, non-HDL i LDL, subfrakcjach HDL₂ i HDL₃ oraz triglicerydów, stężenia LPL i LCAT oraz białek transportujących lipidy CETP i PLTP w surowicy. Grupę badaną różnicowano zależnie od

stopnia zaawansowania i biologii nowotworu, rozpoznania histopatologicznego, stopnia złośliwości określanego wartością Ki67 lub stopnia złośliwości histologicznej (ang. grading, G), rodzaju zastosowanego leczenia oraz charakteru leczenia z założenia: radykalny lub paliatywny. Oceniono stężenie białek CETP, PLTP, LCAT i LPL pod kątem przydatności jako markerów procesu nowotworowego.

Wyniki: W grupie pacjentek z rozpoznaniem raka piersi, w porównaniu do grupy kontrolnej, wykazano wyższe stężenie cholesterolu całkowitego ($p < 0.001$) przy obniżonym poziomie frakcji HDL ($p < 0.01$) i jego subfrakcji HDL₂ ($p < 0.001$), wyższe stężenie cholesterolu LDL ($p < 0.001$) i non-HDL ($p < 0.001$). Z kolei stężenia białek transportujących lipidy surowicy były znacząco ($p < 0.0000$) niższe w grupie badanej niż w kontrolnej, podobnie jak stężenia białek enzymatycznych LPL i LCAT. Na podstawie analizy statystycznej wykazano wysoką czułość i swoistość białek PLTP, CETP i LCAT w grupie pacjentek z rozpoznaniem rakiem piersi.

Przeprowadzone badanie potwierdziło występowanie istotnych zaburzeń metabolizmu lipidów u kobiet z rozpoznaniem raka piersi. Czynniki regulujące metabolizm lipidów: CETP, PLTP i LCAT cechuje wysoka czułość i swoistość wobec obecności raka piersi.

Wnioski:

1. U kobiet z rozpoznaniem raka gruczołu sutkowego dochodzi do zaburzeń metabolizmu lipidów. Wzrost stężenia w surowicy cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL, przy spadku stężenia frakcji HDL i subfrakcji HDL₂ wskazuje na aterogeny charakter zmian.
2. Zmiany stężenia cholesterolu całkowitego i jego frakcji u kobiet rozpoznaniem raka gruczołu sutkowego mogą być następstwem hamowania szlaków enzymatycznych LCAT i LPL oraz białek transportujących lipidy w surowicy.
3. Białka CETP, PLTP i LCAT cechują się wysoką czułością i swoistością wobec obecności raka piersi.
4. Oznaczanie stężeń PLTP i CETP w surowicy, obok oznaczeń uznanych markerów (CEA, CA 15.3, p53), może służyć jako laboratoryjne badanie przesiewowe raka piersi.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the most common cancer and it ranks the second most common cause of cancer deaths among Polish women. Due to the frequency of incidence, occurrence in each age group and the complex treatment process, depending on the cancer stage, tumour biology or patient preferences, it is an important problem in modern medicine. Among many risk factors of breast cancer are disorders of lipid metabolism, especially elevated LDL level. Cholesterol and its metabolites are both: factors that stimulate tumor cells growth and proliferation, as well as they are a source of energy for and a building material for the cancer cell. On the other hand, neoplastic disease influences the metabolic processes of the organism by producing numerous cytokines and pro-inflammatory factors, leading to changes in the regulation of the concentration of lipid fractions.

Aims of the study: The main purpose of the dissertation was to assess the serum concentrations of cholesteryl transferring proteins (CETP) and phospholipids (PLTP) in female patients diagnosed with breast cancer. The specific goals are:

1. Assessment of the relationship between the presence of active breast cancer and the concentration of CETP and PLTP, as well as enzymes regulating lipid metabolism; lipoprotein lipase (LPL) and lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT);
2. Assessment of the relationship between the concentration of CETP and PLTP and the stage of breast cancer;
3. Analysis of the usefulness of CETP and PLTP assays, as well as serum LPL and LCAT as markers of breast cancer incidence;
4. Assessment of the lipid profile and the relationship between the concentration of lipid transport proteins and lipids in women diagnosed with breast cancer.

Material and methods: The study comprised 135 patients with diagnosed breast cancer treated in the Lower Silesian Cancer Center and 90 women without cancer diagnosis, forming a control group. The parameters of lipid metabolism were measured in all patients: total

cholesterol, contained in HDL, non-HDL and LDL fractions, HDL₂ and HDL₃ subfractions and triglycerides, concentrations of LPL and LCAT as well as serum lipid transport proteins CETP and PLTP. The study group was differentiated depending on stage of cancer and its biology, histopathological diagnosis, the degree of malignancy defined by the Ki67 value or the grade of histological malignancy (G), the type of treatment used and the goal of the treatment: radical or palliative. The concentration of CETP, PLTP, LCAT and LPL proteins was assessed for their usefulness as markers of the neoplastic process.

Results: In the group of patients diagnosed with breast cancer, compared to the control group, a higher concentration of total cholesterol ($p < 0.001$) was demonstrated with a reduced level of HDL fraction ($p < 0.01$) and its HDL₂ subfraction ($p < 0.001$), a higher concentration of LDL cholesterol ($p < 0.001$) and non-HDL ($p < 0.001$). In turn, the concentrations of serum lipid transporting proteins were significantly ($p < 0.0000$) lower in the study group than in the control group, similarly the concentrations of LPL and LCAT enzymes. The statistical analysis showed high sensitivity and specificity of PLTP, CETP and LCAT proteins in the group of patients with diagnosed breast cancer.

The conducted study confirmed disorders of lipid metabolism in women diagnosed with breast cancer. Proteins regulating lipid metabolism: CETP, PLTP and LCAT have high sensitivity and specificity for breast cancer.

Conclusions:

1. In women with breast cancer, alterations in lipid metabolism have been reported. Increased serum total cholesterol and LDL levels with lowered concentration of HDL fraction and HDL₂ subfraction indicate the atherogenic nature of the changes.
2. Changes in the concentration of total cholesterol and its fraction in women with breast cancer may be a consequence of inhibition of the LCAT and LPL enzymes pathways as well as plasma lipid transfer proteins.
3. The CETP, PLTP and LCAT proteins are characterized by high sensitivity and specificity in detection of breast cancer.
4. Measurement of serum PLTP and CETP levels, beside routine use in clinical practice of CEA, CA 15.3 and p53 markers, may be a laboratory screening test for breast cancer.