

Streszczenie

Lek. med. Magdalena Drzewiecka-Jędrzejczyk

Ocena stężenia metaloproteinazy 2 i tkankowego inhibitora metaloproteinaz typu 2 w surowicy krwi chorych ze złośliwymi nowotworami płuca.

Rak płuca pozostaje jednym z najczęstszych i najgroźniejszych nowotworów ze względu na późną wykrywalność, niski wskaźnik operacyjności oraz wysoką śmiertelność. Najczęstszym typem histologicznym NDRP jest rak płaskonabłonkowy, a następnie kolejno wymienia się raka gruczołowego i wielkokomórkowego. Schorzenie zwykle przebiega przez długi czas w sposób bezobjawowy co istotnie opóźnia rozpoznanie i powoduje, że 30-40% pacjentów nie kwalifikuje się w chwili rozpoznania do leczenia operacyjnego z powodu zbyt wysokiego zaawansowania choroby. Rak płuca na poziomie molekularnym charakteryzuje się szybkim nabywaniem przez komórki nowotworowe fenotypu inwazyjnego, który warunkuje proces migracji drogą krwionośną lub układem limfatycznym komórek nowotworowych do otaczających tkanek, a tym samym wpływa na tworzenie przerzutów.

Zmiany warunkujące inwazyjność komórek nowotworowych wynikają m. in. z działania metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej. Mają one zdolność do rozkładania elementów macierzy pozakomórkowej ułatwiając proces migracji komórek nowotworowych, pełnią funkcje regulatorowe wpływając na szlaki przekazywania sygnału komórkowego, które pobudzają wzrost komórek we wczesnych stadiach progresji guza, indukują niestabilność genomu, błędy podczas zachodzenia mitozy komórkowej, stymulują procesy związane z przejściem nabłonkowo-mezenchymalnym (EMT). MMP oddziałują również z integrynami wpływając na zmniejszenie zdolności adhezyjnych komórek, mogą także inhibować apoptozę przez uwalnianie czynników wzrostu, np. EGF i IGF.

Tłumienie aktywności metaloproteinaz na różnych poziomach cyklu komórkowego może przyczynić się do zatrzymania zarówno rozrostu guza jak i nabywania przez komórki nowotworowe fenotypu inwazyjnego.

Z aktywnością metaloproteinaz bezpośrednio związany jest poziom i aktywność tkankowych inhibitorów metaloproteinaz, które wchodzą z nimi w szereg różnych, nie zawsze oczywistych i często skomplikowanych reakcji na poziomie komórkowym.

W wielu ośrodkach oceniano wartość diagnostyczną i prognostyczną testów immunoenzymatycznych do oznaczania stężenia metaloproteinaz w surowicy, osoczu i innych płynach ustrojowych pacjentów chorych na nowotwory. Mimo obiecujących wyników badań oznaczanie aktywności MMP ze względu na złożoność procedur analitycznych nie zostało jeszcze wdrożone do rutynowej diagnostyki laboratoryjnej.

W mojej pracy grupę badaną stanowiło 81 pacjentów z NDRP, którzy byli leczeni operacyjnie w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej, Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi. Pacjentów podzielono na podgrupy zgodnie z klasyfikacją TNM raka płuca. Grupę porównawczą stanowiło 39 osób w wieku od 27 do 73 lat, która została wyodrębniona losowo wśród pacjentów, u których wykluczono zmiany nowotworowe i zapalne, a operowani byli planowo z powodu niezapalnej kamicy pęcherzyka żółciowego. Krew do badania była pobierana każdorazowo po wyrażeniu świadomej zgody pacjenta, przed zabiegiem, podczas wykonywania podstawowych badań dodatkowych oraz dwa tygodnie po operacji. Krew odwirowywano, a następnie w surowicy pacjentów oznaczano stężenie MMP-2 i TIMP-2 za pomocą zestawów odczynników – Quantikine Human MMP-2 (total) Immunoassay i Quantikine Human TIMP-2 Immunoassay firmy R&D Systems (Minneapolis, MN).

W badanej grupie pacjentów z NDRP najczęściej występował rak płaskonabłonkowy (65%) u pozostałych chorych (35%) zdiagnozowano gruczolakoraka. W odniesieniu do klasyfikacji TNM w większości przypadków byli to pacjenci z cechą T2 (60%), N0 (68%), M0 (100%) i z I stopniem zaawansowania klinicznego (56%).

Stężenie metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej MMP-2 i jej inhibitora tkankowego TIMP-2 w surowicy chorych z NDRP analizowano w porównaniu z grupą kontrolną. Osoby ze złośliwym nowotworem płuc uzyskały istotnie wyższą średnią stężenie MMP-2 i TIMP-2 od obserwowanych w grupie kontrolnej (wartości znamienne statystycznie, $p < 0,0001$). Oznacza to, iż istnieje korelacja dodatnia między występowaniem raka płuca a wzrostem stężenia badanej metaloproteiny i jej inhibitora. Stwierdzono ponadto istotną statystycznie różnicę stężenia MMP-2 i TIMP-2 pomiędzy grupą pacjentów z cechą T1 i T2 a grupą pacjentów z cechą T3 i T4, a także pomiędzy grupą pacjentów bez przerzutów (N0) i z przerzutami do węzłów chłonnych (N1 – N2).

Analizowano również czy operacyjne usunięcie nowotworu złośliwego płuca wpływa na zmianę stężenia MMP-2 i TIMP-2 w surowicy pacjentów. W tym celu pobierano i oznaczano stężenie badanych parametrów dwukrotnie: przed zabiegiem operacyjnym i co najmniej dwa tygodnie po operacji. Zaobserwowano iż u pacjentów z NDRP w okresie pooperacyjnym dochodzi do istotnego statystycznie obniżenia średnich wartości badanych parametrów MMP-2 i TIMP-2 w porównaniu do sytuacji sprzed operacji ($p < 0,0001$).

W prezentowanym doniesieniu udało się nam potwierdzić jednoznaczny związek pomiędzy stężeniem MMP-2 i TIMP-2 a stopniem zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuc i obecnością przerzutów do węzłów chłonnych. Stężenie MMP-2 i TIMP-2 może pełnić więc funkcję parametru pomocniczego w przedoperacyjnej ocenie zaawansowania klinicznego raka płaskonabłonkowego płuca i gruczolakoraka, może również być pomocne w monitorowaniu chorego w okresie pooperacyjnym.

Ze względu jednak na dużą rozbieżność danych zawartych w dostępnej literaturze konieczne jest kontynuowanie badań dotyczących roli MMP i ich inhibitorów jako potencjalnego czynnika prognostycznego w nowotworach na większej grupie badawczej.

Niewątpliwie duże znaczenie ma również długoterminowe monitorowanie pacjentów po leczeniu onkologicznym w celu zbadania ewentualnej korelacji pomiędzy poziomem stężenia MMP-2 i TIMP-2 w osoczu przed zabiegiem chirurgicznym i po nim w kontekście nawrotu choroby.