

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Wydział Lekarski

lek. Barbara Włodarczyk

**Poszukiwanie przyczyn powstawania zaburzeń endokrynych
u chorych z rakiem trzustki i przewlekłym zapaleniem trzustki**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: dr hab. n. med. prof. nadzw. UM Anita Gąsiorowska

Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

ŁÓDŹ 2020

Streszczenie

Wstęp: Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1), białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu 2 (IGFBP-2) oraz białko wiążące retinol 4 (RBP-4) są związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworów w tym gruczolakoraka trzustki (PDAC). IGF-1 i IGFBP-2 są białkami należącymi do osi IGF, która odgrywa znaczącą rolę w rozwoju zaburzeń endokrynnych w przebiegu PDAC.

Celem badania była ocena poziomów stężeń IGF-1, IGFBP-2, RBP-4 w surowicy pacjentów z nowo rozpoznanym PDAC, przewlekłym zapaleniem trzustki (CP) oraz wśród osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną. Dokonano również oceny poziomu tych białek w aspekcie współwystępowania cukrzycy (DM).

Materiał i metody: Badaniem objęto 83 pacjentów z CP, 92 chorych z PDAC i 20 osób z grupy kontrolnej. Stężenia IGF-1, IGFBP-2, RBP-4 oszacowano za pomocą metody ELISA (Corgenix UK Ltd R&D Systems). Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Wyniki: U 43 chorych z PDAC poziom IGF-1 w surowicy był istotnie wyższy niż u 39 pacjentów z CP ($107,79 \pm 66,40$ ng/ml vs $89,91 \pm 74,06$ ng/ml, $p < 0,05$). W grupie z CP i DM stwierdzono obniżony poziom IGF-1 w stosunku do chorych, którzy mieli wyłącznie CP ($51,33 \pm 24,30$ ng/ml vs $108,42 \pm 82,39$ ng/ml, $p = 0,01$). Niższy wynik uzyskano również dla mężczyzn z CP i DM niż wśród mężczyzn z CP bez DM ($58,05 \pm 32,44$ ng/ml vs $98,79 \pm 79,47$ ng/ml, $p = 0,05$). Poziomy RBP-4 w surowicy, w grupach PDAC i CP nie różniły się znacząco od siebie.

Wśród 69 pacjentów z PDAC stwierdzono istotnie niższy średni poziom IGF-1 w porównaniu z grupą kontrolną ($45,83 \pm 30,03$ ng/ml vs $70,66 \pm 60,57$ ng/ml, $p < 0,0001$). U chorych z PDAC średni poziom IGFBP-2 był istotnie wyższy niż w grupie kontrolnej ($225,06 \pm 86,37$ ng/ml vs $51,92 \pm 29,40$ ng/ml, $p < 0,0001$). Wyniki pokazują, że przy poziomie czułości 0,01,

wskaźnik IGF-1/IGFBP-2 niższy niż 0,85 punktu wskazuje na obecność PDAC. Na tym poziomie czułości test ma swoistość 0,097 ($\alpha=0,01$, $\beta=0,097$, $IGF-1/IGFBP-2 \leq 0,85$).

W badaniu z udziałem 92 pacjentów z PDAC i 83 chorych z CP poziom IGF-1 w surowicy był znacząco wyższy w CP w porównaniu do PDAC ($81,11 \pm 57,18$ ng/ml vs $53,18 \pm 36,05$ ng/ml, $p=0,000041$) i zarówno pacjenci z CP, jak i z PDAC różnili się od grupy kontrolnej ($81,11 \pm 57,18$ ng/ml vs $70,66 \pm 16,57$ ng/ml, $p < 0,00001$ i $53,18 \pm 36,05$ ng/ml vs $70,66 \pm 16,57$ ng/ml, $p=0,000027$). Poziom IGF-1 w CP bez DM był wyższy niż stężenie IGF-1 w PDAC bez DM ($91,13 \pm 65,48$ ng/ml vs $54,75 \pm 40,41$ ng/ml, $p=0,0002$). Wśród pacjentów z CP i DM, poziom IGF-1 był również wyższy w stosunku do chorych z PDAC i DM ($62,20 \pm 32,38$ ng/ml vs $48,45 \pm 24,88$ ng/ml, $p=0,049$). Poziom IGFBP-2 w surowicy był istotnie wyższy w grupie z CP niż wśród pacjentów z PDAC ($512,42 \pm 299,77$ ng/ml vs $301,59 \pm 190,36$ ng/ml, $p=0,000082$). W CP i PDAC poziom IGFBP-2 był znacząco podwyższony w porównaniu z grupą kontrolną ($512,42 \pm 299,77$ ng/ml vs $51,92 \pm 29,40$ ng/ml, $p < 0,00001$ i $301,59 \pm 190,36$ ng/ml vs $51,92 \pm 29,40$ ng/ml, $p < 0,00001$). IGFBP-2 w CP bez DM był również wyższy niż u osób z PDAC bez DM ($559,39 \pm 281,43$ vs $296,53 \pm 196,93$, $p=0,00001$).

Wnioski: Cukrzyca została zdiagnozowana u ponad 1/3 pacjentów z CP i PDAC. U ponad połowy chorych z rakiem trzustki była to cukrzyca świeżo wykryta ze średnim czasem trwania 6 miesięcy. Chorzy z PDAC wykazują obniżony poziom białka IGF-1 w porównaniu do pacjentów z CP i grupą kontrolną. Współwystępowanie cukrzycy dodatkowo obniża poziom białka IGF-1 w grupach pacjentów z CP i PDAC. Wyższe stężenia IGFBP-2 występują u chorych z CP w porównaniu z PDAC. Nasze wyniki pokazują, że iloraz IGF-1 do IGFBP-2 $\leq 0,85$ może być silnym wskaźnikiem PDAC. Wysokie stężenie RBP-4 nie jest natomiast specyficzne dla raka trzustki i nie wydaje się być użytecznym biomarkerem w jego diagnostyce.

Abstract

Background/Objectives: Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), insulin-like growth factor 2 binding protein (IGFBP-2) and retinol 4 binding protein (RBP-4) are associated with an increased risk of cancer development including pancreatic adenocarcinoma (PDAC). IGF-1 and IGFBP-2 proteins belong to the IGF axis, which plays a significant role in the development of endocrine disorders in the course of PDAC.

The aim of this study was to evaluate the serum concentrations levels of IGF-1, IGFBP-2, RBP-4 in patients with newly diagnosed pancreatic adenocarcinoma (PDAC), chronic pancreatitis (CP) and control group with healthy subjects. Their values in diabetes (DM) were also assessed.

Material and methods: The study included 83 patients with CP, 92 subjects with PDAC and 20 from control group. The concentrations of IGF-1, IGFBP-2, RBP-4 were estimated by means of ELISA (Corgenix UK Ltd R&D Systems). The study protocol was approved by the Bioethics Committee at the Medical University of Lodz in Poland.

Results: In 43 PDAC subjects the serum IGF-1 level was significantly higher than in 39 patients with CP ($107,79 \pm 66,40$ ng/ml vs $89,91 \pm 74,06$ ng/ml, $p < 0,05$). The group with both CP and DM was noted to have a significantly lower level of IGF-1 compared with those who only had CP ($51,33 \pm 24,30$ ng/ml vs $108,42 \pm 82,39$ ng/ml, $p = 0,01$). The same, lower result was obtained for men with and without DM ($58,05 \pm 32,44$ ng/ml vs $98,79 \pm 79,47$ ng/ml, $p = 0,05$). As regards the serum level of RBP-4, the PDAC and CP groups were not significantly different from each other.

The group consisting of 69 PDAC subjects have significantly lower mean serum IGF-1 level compared to controls ($45,83 \pm 30,03$ ng/ml vs $70,66 \pm 60,57$ ng/ml, $p < 0,0001$). In contrast, in PDAC the mean IGFBP-2 level was significantly higher compared to the control group ($225,06 \pm 86,37$ ng/ml vs $51,92 \pm 29,40$ ng/ml, $p < 0,0001$). The results show that at the

0,01 sensitivity level, IGF-1/IGFBP-2 ratio lower than 0,85 points indicates PDAC presence. At this level of sensitivity the test has the specificity of 0,097, ($\alpha=0,01$, $\beta=0,097$, IGF-1/IGFBP-2 $\leq 0,85$).

In the study with 92 patients with PDAC and 83 subjects with CP, the serum IGF-1 level was significantly higher in CP compared to PDAC (81,11 \pm 57,18 ng/ml vs 53,18 \pm 36,05 ng/ml, $p=0,000041$), and both CP and PDAC patients were different from controls (81,11 \pm 57,18 ng/ml vs 70,66 \pm 16,57 ng/ml, $p<0,00001$ and 53,18 \pm 36,05 ng/ml vs 70,66 \pm 16,57 ng/ml, $p=0,000027$). The IGF-1 level in CP without DM was higher than IGF-1 in PDAC without DM (91,13 \pm 65,48 ng/ml vs 54,75 \pm 40,41 ng/ml, $p=0,0002$). Among subjects with CP and DM the IGF-1 was also higher in comparison to these with PDAC and DM (62,20 \pm 32,38 ng/ml vs 48,45 \pm 24,88 ng/ml, $p=0,049$). The serum IGFBP-2 level was significantly higher in CP group compared to PDAC (512,42 \pm 299,77 ng/ml vs 301,59 \pm 190,36 ng/ml, $p=0,000082$). In CP and PDAC patients the IGFBP-2 serum level was significantly higher than in the control group (512,42 \pm 299,77 ng/ml vs 51,92 \pm 29,40 ng/ml, $p<0,00001$ and 301,59 \pm 190,36 ng/ml vs 51,92 \pm 29,40 ng/ml, $p<0,00001$). IGFBP-2 in CP without DM was also higher among patients with PDAC and without DM (559,39 \pm 281,43 ng/ml vs 296,53 \pm 196,93 ng/ml, $p=0,00001$).

Conclusions: Diabetes has been diagnosed in over 1/3 of members of CP and PDAC groups. In more than a half of patients with pancreatic cancer, diabetes was newly detected with an average duration of six months. Subjects with PDAC report reduced IGF-1 protein levels compared to patients with CP and control. The co-occurrence of diabetes further reduces the level of IGF-1 protein in groups with CP and PDAC. Higher levels of IGFBP-2 concentrations are observed in patients with CP compared to those with PDAC. Our comparative results show that the ratio of IGF-1 to IGFBP-2 $\leq 0,85$ can be a strong PDAC

indicator. High levels of RBP-4 are not specific to pancreatic cancer and may not be a useful biomarker in its diagnosis.