

## Interleukina 8 i jej polimorfizm (-251) T/A w raku piersi i HIV – rola zapalnego mikrośrodowiska

Agnieszka Kołacińska<sup>1</sup>, Elżbieta Jabłonowska<sup>2</sup>, Karolina Przybyłowska<sup>3</sup>,  
Jan Rykała<sup>4</sup>, Michał Galicki<sup>1</sup>, Mariusz Pawlak<sup>1</sup>, Zbigniew Morawiec<sup>1</sup>

*Cel.* Rak piersi i AIDS to kluczowe zagadnienia współczesnej medycyny. Celem pracy jest zbadanie jak cytokiny i mikrośrodowisko zapalne, na przykładzie IL-8 i jej polimorfizmu, mogą wpływać na te dwie choroby.

*Pacjenci i metody.* Do badania zakwalifikowano 31 kobiet z łagodnymi chorobami piersi, 42 chore na raka piersi oraz 40 pacjentek HIV(+). Poziomy IL-8 oceniano metodą ELISA, zaś polimorfizm IL-8 oznaczano przy użyciu PCR-RFLP.

*Wyniki.* U kobiet z łagodnymi chorobami piersi średni poziom IL-8 wyniósł 9 pg/mL, w raku piersi – 17 pg/mL, a u pacjentek HIV(+) - 32 pg/mL. Częstość genotypu T/T u kobiet HIV(+) wynosiła 18%, w porównaniu z 10% u chorych na raka piersi oraz 30% w łagodnych schorzeniach piersi. Poziom IL-8 u pacjentek z łagodnymi chorobami piersi był statystycznie istotnie niższy w porównaniu z chorymi na raka piersi ( $p=0,001$ ) i kobiet HIV(+) ( $p<0,001$ ). Ponadto u kobiet HIV(+) stwierdzono istotnie statystycznie wyższy poziom IL-8, w porównaniu z chorymi na raka piersi ( $p=0,002$ ). Porównując rozkład genotypów i częstości polimorfizmu IL-8 (-251) T/A pomiędzy chorymi na raka piersi i pacjentkami z łagodnymi schorzeniami piersi, wykazano niższą częstość genotypu T/T u tych ostatnich OR (CI 95%)=0,24 (0,07; 0,89).

*Wnioski.* IL-8 wydaje się być znaczącym czynnikiem w raku piersi i HIV, a genotyp T/T może odgrywać ochronną rolę w raku piersi.

### Interleukin-8 and the IL-8 (-251) T/A polymorphism in breast cancer and human immunodeficiency virus infection (HIV) – the role of the inflammatory microenvironment

*Aims and background.* Breast cancer and AIDS are key issues in modern medicine. The aim of the current article is to explore how cytokines and the inflammatory microenvironment, can affect these two conditions, using the example of IL-8 and its polymorphism

*Patients and methods.* 31 women with benign breast disease, 42 breast cancer patients and 40 HIV-infected females were enrolled in the study. Serum IL-8 levels were determined by ELISA. The IL-8 polymorphism was genotyped by PCR-RFLP.

*Results.* In women with benign breast tumors the mean serum IL-8 level was 9 pg/mL, in breast cancer patients – 17 pg/mL and in HIV-infected females - 32 pg/mL, respectively. The frequency of T/T genotype in HIV-infected women was 18% versus 10% in breast cancer patients and 30% in benign breast disease. Serum IL-8 levels in patients with benign breast tumors were significantly lower, as compared with females who had breast cancer ( $p=0.001$ ) and HIV-infected women ( $p<0.001$ ). Moreover, when compared with breast cancer patients the HIV-infected patients had significantly higher serum IL-8 ( $p=0.002$ ). By comparing the distribution of genotypes and the frequency of the IL-8 (-251) T/A polymorphism between breast cancer patients and patients with benign lesions, we demonstrated a significantly lower frequency of T/T genotype in the former OR (CI 95%)=0.24 (0.07; 0.89).

*Conclusions.* IL-8 appears to be an essential factor in breast malignancies and HIV. The T/T genotype may play a protective role in breast cancer.

**Słowa kluczowe:** Interleukina 8, polimorfizm, choroby piersi, HIV

**Keywords:** interleukin- 8, polymorphism, breast diseases, HIV

<sup>1</sup> Oddział Chirurgii Onkologicznej  
WSS im. M. Kopernika w Łodzi

<sup>2</sup> Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii

<sup>3</sup> Klinika Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej

<sup>4</sup> Klinika Chirurgii Plastycznej

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

## Wstęp

Rak piersi oraz Nabyty Zespół Niedoboru Odporności (AIDS) to kluczowe problemy, jakimi zajmuje się współczesna medycyna. Celem niniejszego artykułu jest analiza, w jaki sposób współdziałają ze sobą cytokiny oraz mikrośrodowisko stanu zapalnego w tych dwóch jednostkach chorobowych. Oczywiście zakażenie wirusem ludzkiego niedoboru odporności (HIV) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia kilku różnych odmian nowotworów, takich jak mięsak Kaposiego, chłoniak nieziarniczy oraz inwazyjna postać raka szyjki macicy, jednakże dane dotyczące raka piersi u kobiet zakażonych HIV są nieliczne i sprzeczne [1-3]. Z jednej strony publikacje ze Stanów Zjednoczonych i Włoch sugerują potencjalny efekt ochronny immunosupresji HIV w przypadku raka piersi [4-7], jednak, z drugiej strony, autorzy z Tajlandii wykazali, że u nosicieli HIV rak piersi jest najpowszechniejszym guzem złośliwym, nie związanym z AIDS [8]. Według patologów indyjskich, rak piersi okazuje się być bardziej agresywny u kobiet zakażonych HIV, z występowaniem przerzutów we wczesnym stadium i znacznie krótszym czasem przeżycia [9]. Na poziomie molekularnym karcynogenezy z jednoczesną infekcją wirusową należy zwrócić uwagę na potencjalną rolę cytokin. Lee i wsp. wykazali, że białko HIV-1 Tat, uwalniane aktywnie przez komórki zainfekowane HIV, zwiększa ekspresję interleukiny-8 (IL-8) w komórkach ludzkiego raka piersi, drogą zależną od NF-kappaB [1, 10-17].

IL-8, cytokina produkowana przez monocyty, limfocyty T, neutrofile, komórki śródbłonka, komórki nabłonka i fibroblasty, jest niezbędna dla powstania i rozwoju guza, w związku ze swoimi potencjalnymi właściwościami mitogennymi i angiogennymi [18, 19]. Ponadto IL-8 może sprzyjać inwazyjności i przerzutom raka piersi bez ekspresji receptorów estrogenowych (ER) [20].

Na podstawie wcześniejszych badań, polimorfizm -251 A/T, obserwowany w regionie promotora genu IL-8, może wpływać na jego ekspresję. Znacząco zwiększone ryzyko raka piersi wiązano z odmianą heterozygotyczną IL-8 (-251)A/T oraz homozygotyczną IL-8 (-251) AA. Stwierdzono korelację pomiędzy homozygotycznym genotypem IL-8(-251) AA a agresywnym fenotypem raka piersi, któremu towarzyszyły: wysoka złośliwość histologiczna, przerzuty do pachowych węzłów chłonnych i duża średnica guzów. Ponadto, w przypadku allelu IL-8(-251) A u chorych na raka piersi występuje istotne powiązanie z krótszym czasem przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od choroby [21].

## Cel

Celem niniejszego badania było ocena poziomu IL-8 oraz jej polimorfizmu -251 A/T w trzech grupach pacjentów: kobiet z niezłośliwymi chorobami piersi, chorych na raka piersi oraz kobiet HIV(+).

## Pacjenci i metody

W okresie od maja 2007 r. do marca 2008 r. do badania zakwalifikowano 31 pacjentek z łagodną postacią nowotworu piersi, 42 chorych na raka piersi i 40 kobiet HIV(+), leczonych, odpowiednio, na Oddziale i w Poradni Chirurgii Onkologicznej Szpitala im. Mikołaja Kopernika oraz w Poradni Nabytych Zaburzeń Odporności na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi, po zatwierdzeniu pod względem etycznym przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi. Od kobiet pobrano próbki krwi po uprzednim uzyskaniu od nich świadomej pisemnej zgody (od kobiet leczonych chirurgicznie, przed operacją). Wszystkie choroby piersi diagnozowano poprzez badanie kliniczne, badanie ultrasonograficzne, mammografię, biopsję aspiracyjną cienkoigłową lub gruboigłową oraz badanie histopatologiczne u pacjentek, które były leczone operacyjnie.

Średni wiek kobiet z niezłośliwymi zmianami piersi, które stanowiły grupę kontrolną, wynosił 36,03 lat (zakres od 19 do 68 lat). Grupa ta obejmowała 22 pacjentki z gruczolakowłókniakami, 4 kobiety z torbielami piersi oraz 5 z gruczolakotłuszczakami. Nie stwierdzono u tych pacjentek objawów stanu zapalnego lub raka. Nie podawały też występowania chorób współistniejących.

Wiek kobiet chorych na raka piersi mieścił się w zakresie od 30 do 64 lat (średnio 38 lat). Grupa ta obejmowała 2 przypadki raka przewodowego *in situ*, 33 przypadki inwazyjnego raka przewodowego i 7 przypadków raka zrazikowego. Średnia średnica guza wynosiła 29,57 mm (zakres od 4 do 100 mm). U 22 kobiet występowała ekspresja receptorów estrogenowych ER, u 18 ekspresja receptorów progesteronowych PR, a u 10 ekspresja receptorów HER-2. W 16 przypadkach obecne były przerzuty do pachowych węzłów chłonnych. Nie stwierdzono odległych przerzutów. Dziewięć pacjentek z rakiem otrzymywało chemioterapię neoadjuwantową.

Średni wiek kobiet HIV(+) wynosił 34,75 lat (zakres od 22 do 65 lat). Liczba komórek CD 4 T mieściła się w zakresie od 34 do 2006 komórek/ $\mu$ l (średnio 438). Wiremia wynosiła poniżej 40 kopii/ml u 14 badanych. U 26 pacjentek zainfekowanych HIV wiremia mieściła się w zakresie od 52 do 222000 kopii/ml, średnio 22566 kopii/ml. 23 z 40 kobiet HIV(+) były leczone lekami antyretrowirusowymi. U 4 pacjentek HIV(+) zdiagnozowano niezłośliwe zmiany w piersiach (3 tłuszczaki i 1 łagodną dysplazję sutka) za pomocą badania klinicznego, badania ultrasonograficznego, mammografii oraz biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej. U tej grupy pacjentek nie stwierdzono raka piersi.

Poziom IL-8 oznaczono za pomocą testu ELISA, zgodnie z protokołem zalecanym przez producenta: PeliKineCompact human IL-8 ELISA kit (Sanquin Reagents. Amsterdam, Holandia) do oznaczania ilościowego IL-8. Absorbancję odczytywano przy 450 nm.

Polimorfizm IL-8 oznaczano za pomocą metody analizy polimorfizmu fragmentów restrykcyjnych reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR-RFLP). Sekwencje primerów do PCR były następujące: primer przedni, 5'-TTCTAACACCTGCCACTCTAG-3'; primer tylny, 5'-CTGAAGCTCCACAATTTGGTG-3'. PCR przeprowadzono w objętości 25  $\mu$ l, zawierającej 50 ng genomowego DNA, 20 mmol Tris HCl (pH 8,4), 50 mmol KCl, 1,5 mmol MgCl<sub>2</sub>, 200 mmol każdej trójfosfatazy dezoksyrybonukleinowej, 10 pmol każdego primeru (Eurogentec, Darmstad, Belgia) oraz 1 jednostkę polimerazy Taq (Qiagen GmbH, Hilden, Niemcy). Denaturację DNA przeprowadzono w temperaturze 94°C przez 4 minuty, a następnie przeprowadzono 35 cykli w temperaturze 94°C przez 30 sekund, 60°C przez 30 sekund oraz 72°C przez 30 sekund, z końcowym etapem wydłużania w 72°C przez 7 minut. Przeprowadzono trawienie enzymatyczne z wykorzystaniem 5 jednostek *MfeI* (New England Biolabs, Inc., Beverly, MA) w celu przeanalizowania polimorfizmu *IL-8* 251 T > A, co dało produkty o długości 108 bp (251 T) oraz 76 + 32 bp (251 A). Podczas trawienia próby inkubowano przez noc w temperatu-

rze 37°C, a następnie produkty obrazowano w 10% żelu poliakrylamidowym (PAGE), barwionym bromkiem etydydy (22).

Za statystycznie istotną uznano wartość prawdopodobieństwa  $p < 0,05$ . Do przeprowadzania porównania pomiędzy dwiema grupami dla każdej zmiennej zastosowano test t (dla normalnego rozkładu) lub test Mann-Whitney'a (dla rozkładu nienormalnego). W celu zidentyfikowania zmiennych, które będą charakteryzować się znaczącymi różnicami pomiędzy więcej niż dwiema grupami, zastosowano test ANOVA; następnie przeprowadzono test Scheffe w celu zbadania istotności różnic dla każdej stwierdzonej zmiennej pomiędzy dwiema dowolnymi grupami. Analizy wykonano w programie STATISTICA 6.0 (StatSoft, Tulsa, OK).

## Wyniki

U kobiet z niezłośliwymi guzami piersi poziom IL-8 mieścił się w zakresie od 0 do 28,51 pg/ml, ze średnią 9 pg/ml, u chorych na raka piersi w zakresie od 1,18 do 52,34 pg/ml, ze średnią 17 pg/ml, a u kobiet HIV(+) pomiędzy, odpowiednio, 4,91 i 87,83 pg/ml, ze średnią 32 pg/ml.

Poziom IL-8 u pacjentek z niezłośliwymi guzami piersi był znacząco niższy, w porównaniu z kobietami z rakiem piersi ( $p=0,001$ ) oraz kobietami HIV (+) ( $p < 0,001$ ).

Ponadto, u pacjentek zakażonych HIV występował znacząco wyższy poziom IL-8, w porównaniu z kobietami chorymi na raka piersi ( $p=0,002$ ).

Zależne od genotypu poziomy IL-8 u pacjentek z niezłośliwymi guzami piersi, rakiem piersi i HIV są przedstawione, odpowiednio, w Tabelach I, II i III.

**Tab. I. Zależne od genotypu poziomy IL-8 (w pg/ml) u pacjentek z niezłośliwymi guzami piersi. Analiza statystyczna**

Genotyp	Mediana (25%; 75%)	Analiza statystyczna
T/T	6,22 (3,37; 14,96)	T/T a T/A $p=0,945$
T/A	7,18 (3,08; 11,52)	T/T a A/A $p=0,702$
A/A	10,77 (4,71; 16,82)	T/A a A/A $p=0,663$

**Tab. II. Zależne od genotypu poziomy IL-8 (w pg/ml) u pacjentek z rakiem piersi. Analiza statystyczna**

Genotyp	Mediana (25%; 75%)	Analiza statystyczna
T/T	6,65 (5,26; 15,86)	T/T a T/A $p=0,228$
T/A	17,48 (9,55; 24,46)	T/T a A/A $p=0,434$
A/A	11,91 (10,22; 18,93)	T/A a A/A $p=0,384$

**Tab. III. Zależne od genotypu poziomy IL-8 (w pg/ml) u pacjentek zakażonych HIV. Analiza statystyczna**

Genotyp	Mediana (25%; 75%)	Analiza statystyczna
T/T	15,60 (11,47; 25,23)	T/T a T/A $p=0,134$
T/A	23,89 (18,17; 39,87)	T/T a A/A $p=0,836$
A/A	20,77 (9,75; 28,10)	T/A a A/A $p=0,334$

Częstość występowania genotypu T/T u kobiet chorych na raka piersi, kobiet HIV(+) oraz kobiet z niezłośliwymi zmianami piersi wynosiła, odpowiednio, 10%, 18% i 30% ( $p > 0,05$ ; Tabele IV, V, VI). Częstość występowania genotypów T/A i A/A przedstawiono w Tabelach IV, V, VI.

**Tab. IV. Rozkład genotypów i częstość występowania polimorfizmu IL-8 (-251) T/A u pacjentek z rakiem piersi i z niezłośliwymi guzami piersi. Analiza Ilorazu Szans (OR), Przedział Ufności (CI)**

Genotyp Allele	Pacjentki z rakiem piersi (n = 42)	Niezłośliwe guzy piersi (n = 30) <sup>a</sup>	OR (95% CI)
	Liczba (Częstość)	Liczba (Częstość)	
T/T	4 (10%)	9 (30%)	0,24 (0,07; 0,89)*
T/A	31 (74%)	19 (63%)	1,63 (0,59; 4,49)
A/A	7 (17%)	2 (7%)	2,80 (0,54; 14,55)
T	39 (0,46)	37 (0,62)	0,53 (0,27; 1,06)
A	45 (0,54)	23 (0,38)	1,85 (0,94; 3,64)

<sup>a</sup>  $p > 0,05$  rozkład zgodny z równowagą Hardy-Weinberga

**Tab. V. Rozkład genotypów i częstość występowania polimorfizmu IL-8 (-251) T/A u pacjentek zakażonych HIV i z niezłośliwymi guzami piersi. Analiza Ilorazu Szans (OR)**

Genotyp Allele	Pacjentki zakażone HIV (n = 39)	Niezłośliwe guzy piersi (n = 30) <sup>a</sup>	OR (95% CI)
	Liczba (Częstość)	Liczba (Częstość)	
T/T	7 (18%)	9 (30%)	0,51 (0,16; 1,58)
T/A	26 (67%)	19 (63%)	1,15 (0,42; 3,14)
A/A	6 (15%)	2 (7%)	2,54 (0,47; 13,63)
T	40 (0,51)	37 (0,62)	0,65 (0,33; 1,30)
A	38 (0,49)	23 (0,38)	1,52 (0,77; 3,03)

<sup>a</sup>  $p > 0,05$  rozkład zgodny z równowagą Hardy-Weinberga

**Tab. VI. Rozkład genotypów i częstość występowania polimorfizmu IL-8 (-251) T/A u pacjentek zakażonych HIV i z rakiem piersi. Analiza Ilorazu Szans (OR)**

Genotyp Allele	Pacjentki zakażone HIV (n = 39)	Pacjentki z rakiem piersi (n = 42)
	Liczba (Częstość)	Liczba (Częstość)
T/T	7 (18%)	4 (10%)
T/A	26 (67%)	31 (74%)
A/A	6 (15%)	7 (17%)
T	40 (0,1)	39 (0,46)
A	38 (0,49)	45 (0,54)

$p > 0,05$ , rozkład u pacjentek zakażonych HIV, zgodny z rozkładem u chorych na raka piersi

Porównując rozkład genotypów i częstość występowania polimorfizmu IL-8 (-251) T/A pomiędzy chorymi na raka piersi i pacjentkami z niezłośliwymi guzami piersi, wykazaliśmy znacząco niższą częstość występowania genotypu T/T u tych pierwszych, OR (CI 95% = 0,24, 0,07;

0,89), co może sugerować ochronną rolę tego genotypu w przypadku raka piersi. Ponadto wykazaliśmy zwiększoną częstość występowania allelu A u pacjentek z rakiem piersi, ale wynik ten nie jest statystycznie istotny. Rozkład genotypów u pacjentek zakażonych HIV i u chorych na raka piersi był bardzo podobny.

## Dyskusja

Najnowsze dane sugerują, że cytokiny są ważnymi protagonykami nie tylko w przypadku raka piersi, ale również w początkach i rozwoju AIDS [23, 24]. IL-8, jako chemokina prozapalna, jest uważana za mediatora w chorobach zapalnych, ale może również być złym czynnikiem prognostycznym w przypadku raka piersi u ludzi. Zestawiliśmy dane dotyczące IL-8 dla pacjentek zakażonych HIV z danymi dla chorych na raka piersi, gdyż istnieją przesłanki mówiące, że białko HIV-1 Tat zwiększa zdolność przerzutów komórek raka piersi u ludzi, poprzez indukcję pro-zapalnego mikrośrodowiska guza, jakim jest ekspresja IL-8 [1]. W naszym badaniu poziom IL-8 u chorych na raka piersi i u kobiet zakażonych HIV był znacząco wyższy, w porównaniu z grupą kontrolną (osoby dobrane pod kątem płci i wieku, z niezłośliwą chorobą piersi). Nie przeprowadziliśmy analizy porównawczej profilu IL-8 dla zdrowej grupy kontrolnej, ale opublikowane wcześniej dane pokazują, że u zdrowych ochotników poziom IL-8 jest znacząco niższy, niż w przypadku chorych na raka piersi (u zdrowych ochotników średni poziom IL-8 wynosił 5,4 pg/ml, mediana 5,0 pg/ml) [25]. Według danych dostępnych w literaturze najwyższy poziom stwierdza się w podgrupie z rakiem piersi w stadium przerzutów, z przerzutami odległymi lub do węzłów chłonnych, odzwierciedlając masę guza oraz jego agresywność [25, 26]. Ze względu na małą liczbę pacjentek nie przeprowadziliśmy analizy podgrupy chorych na raka piersi dla stężenia cytokiny pod kątem stadium zaawansowania nowotworu, ale przerzuty do pachowych węzłów chłonnych wykryto u 16 z 42 kobiet. Dodatkowo w naszym badaniu u pacjentek zakażonych HIV stwierdzono znacząco wyższe stężenia IL-8 w porównaniu z chorymi na raka piersi, co jest zgodne z innymi publikacjami [27]. Ponadto porównaliśmy częstość występowania polimorfizmu pojedynczego nukleotydu (SNP) w genach związanych ze stanami zapalnymi u chorych na raka piersi, kobiet z niezłośliwymi chorobami piersi oraz pacjentek zakażonych HIV, w celu zbadania potencjalnej zależności pomiędzy ryzykiem zachorowania na raka, a występowaniem polimorfizmu genów cytokin prozapalnych. Badaniem SNP był IL-8(-251) T/A, który jest powiązany z wyższą produkcją IL-8 [28]. Celem naszego badania była ocena polimorfizmu IL-8(-251) T/A w odniesieniu do poziomu IL-8, a zatem jego potencjalnego wpływu na rozwój chorób – raka piersi i AIDS. Nie zajmowaliśmy się oznaczeniem częstości występowania polimorfizmu niezależnie od IL-8, tak więc przy naszej ocenie nie było konieczne przeprowadzenie badania populacyjnego. W przypadku polimorfizmu IL-8(-251) T/A wykazaliśmy znacząco niższe występowanie genotypu T/T u pacjentek z rakiem

piersi, co może sugerować rolę ochronną. Kamali-Sarvestani i wsp. wykazali, że polimorfizm IL-8-251 T/A wiązał się z rozwojem inwazyjnej postaci przewodowego raka piersi. W oparciu o przeprowadzoną analizę genotypu, wspomniani autorzy wykazali zwiększoną częstość występowania genotypu IL-8-251 AA u grupy pacjentów, w porównaniu z grupą kontrolną [29]. Stwierdzona w niniejszym badaniu zwiększona częstość występowania allelu A, zarówno u chorych na raka piersi, jak i zakażonych HIV, wymaga dalszego wyjaśnienia. Nie jest możliwe podanie bardzo prostych i bezpośrednich wniosków, gdyż w przypadku pacjentów zakażonych HIV należy uwzględnić inne czynniki immunologiczne, szczególnie różną liczbę komórek CD 4(+) T oraz wysoce aktywną terapię antyretrowirusową (HAART).

Nasze wyniki wspierają hipotezę, że polimorfizm genów biorących udział w reakcjach zapalnych wpływa zarówno na raka, jak i na AIDS, ale niezbędne są dalsze badania w tym zakresie.

**Dr med. Agnieszka Kołacińska**  
Oddział Chirurgii Onkologicznej  
WSS im. M. Kopernika  
ul. Paderewskiego 4  
93-509 Łódź  
e-mail: agnkol@gazeta.pl

## Piśmiennictwo

- Lee YW, Hirani AA, Kyprianou N i wsp. Human immunodeficiency virus-1 Tat protein up-regulates interleukin-6 and interleukin-8 expression in human breast cancer cells. *Inflamm Res* 2005; 54: 380-89.
- Boshoff C, Weiss R. AIDS-related malignancies. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 373-82.
- Dal Maso L, Franceschi S, Polesel J i wsp. Risk of cancer in persons with AIDS in Italy, 1985-1998. *Br J Cancer* 2003; 89: 94-100.
- Intra M, Gentilini O, Brenelli F i wsp. Breast cancer among HIV-infected patients: the experience of the European Institute of Oncology. *J Surg Oncol* 2005; 91: 141-2.
- Pantanowitz L. Breast cancer and AIDS. *J Natl Med Assoc* 2001; 93: 40-1.
- Pantanowitz L, Dezube BJ. Breast cancer in women with HIV/AIDS. *JAMA* 2001; 285: 3090-91.
- Head JF, Elliott RL, McCoy JL. Evaluation of lymphocyte immunity in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 26: 77-88.
- Kiertiburanakul S, Likhitpongwit S, Ratanasiri S i wsp. Malignancies in HIV-infected Thai patients. *HIV Med* 2007; 8: 322-3.
- Anshu, Shivkumar VB, Gangane N, Sharma S. Metaplastic carcinoma of the breast in an HIV-positive patient: a case report. *Acta Cytol* 2005; 49: 204-6.
- Hurley J, Franco S, Gomez-Fernandez C i wsp. Breast cancer and immunodeficiency virus a report of 20 cases. *Clin Breast Cancer* 2001; 2: 215-21.
- Guth AA. Breast Cancer and Human Immunodeficiency Virus Infection: Issues for the twenty-first century v.2. *J Women's Health* 2003; 12: 227-32.
- Preston-Martin S, Kirstein LM, Pogoda JM i wsp. Use of mammographic screening in HIV-infected women in the women's interagency HIV study. *Prev Med* 2002; 34.
- Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357: 539-45.
- Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860-7.
- Jin L, Yuan RQ, Fuchs A i wsp. Expression of interleukin-1 $\beta$  in human breast carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 421-34.

16. Zhang GJ, Adachi L. Serum interleukin-6 levels correlate to tumor progression and prognosis in metastatic breast carcinoma. *Anticancer Res* 1999; 19: 1427-32.
17. De Larco JE, Wuertz BRK, Rosner KA i wsp. A potential role for interleukin -8 in the metastatic phenotype of breast carcinoma cells. *Am J Pathol* 2001; 158: 636-9.
18. Yao C, Lin Y, Ye CS i wsp. Role of interleukin 8 in the progression of estrogen receptor-negative breast cancer. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120): 1766-72.
19. Xu X, Wang B, Ye C i wsp. Overexpression of macrophage migration inhibitory factor induces angiogenesis in human breast cancer. *Cancer Lett* 2007 (Epub ahead of print).
20. Yao C, Lin Y, Chua MS i wsp. Interleukin 8 modulates growth and invasiveness of estrogen receptor-negative breast cancer cells. *Int J Cancer* 2007; 121: 1949-57.
21. Snoussi K, Mahfoudh W, Bouaouina N i wsp. Genetic variation in IL-8 associated with increased risk and poor prognosis of breast carcinoma. *Hum Immunol* 2006; 67: 13-21.
22. Taguchi A, Ohmiya N, Shirai K i wsp. Interleukin-8 promoter polymorphism increases the risk of atrophic gastritis and gastric cancer in Japan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2487-93.
23. Bieche J, Chavey C, Andrieu C i wsp. CXC chemokines located in the 4q21 region are upregulated in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 1039-52.
24. Vasilescu A, Terashima Y, Enomoto M i wsp. A haplotype of the human CXCR1 gene protective against rapid disease progression in HIV-1+ patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 3354-9.
25. Benoy IH, Salgado R, Van Dam P i wsp. Increased serum interleukin-8 in patients with early and metastatic breast cancer correlates with early dissemination and survival. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 7157-62.
26. Derin D, Soydinc HO, Guney N i wsp. Serum IL-8 and IL-12 in breast cancer. *Med Oncol* 2007; 24: 163-8.
27. Bebell LM, Passmore JA, Williamson C i wsp. Relationship between levels of inflammatory cytokines in the genital tract and CD4(+) cell counts in women with acute HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2008 (Epub ahead of print).
28. Ye BD, Kim SG, Park JH i wsp. The interleukin-8-251 A allele is associated with increased risk of noncardia gastric adenocarcinoma in Helicobacter pylori-infected Koreans. *J Clin Gastroenterol* 2008 (Epub ahead of print).
29. Kamali-Sarvestani E, Aliparasti MR, Atefi S. Association of interleukin-8 (IL-8 or CXCL8)-251T/A and CXCR2+1208C/T gene polymorphism with breast cancer. *Neoplasma* 2007; 54: 484-9.

Orzymano: 7 maja 2009 r.

Przyjęto do druku: 9 września 2009 r.