

## *Streszczenie*

Rak endometrium to nowotwór złośliwy wywodzący się z błony śluzowej wyściełającej jamę macicy. Jest drugim po raku szyjki macicy, najczęstszym nowotworem złośliwym narządu rodne. Raka endometrium możemy podzielić na podstawie pochodzenia i morfologii komórek na dwa różne typy histopatologiczne. Dominującym i dotyczącym zdecydowanej większości chorych jest typ 1 - endometrioidalny rak endometrium, można go wykazać u ok. 80% pacjentów. Typ 2 - nieendometrioidalny rak endometrium to pozostałe 20% rozpoznań.

Celem pracy było sprawdzenie możliwości wykorzystania białka waspiny jako biomarkera u pacjentek z rakiem endometrium.

Postanowiono rozwiązać następujące problemy:

1. Określenie możliwości wykorzystania waspiny jako markera diagnostycznego różnicującego zmiany łagodne endometrium od raka endometrium u kobiet z nieprawidłowymi krwawieniami
2. Określenie zależności stężeń surowiczych waspiny u pacjentek podczas zabiegów diagnostycznych z surowiczymi stężeniami waspiny przed leczeniem operacyjnym
3. Określenie przydatności białka waspiny do prognozowania zaawansowania klinicznego oraz zróżnicowania histopatologicznego u pacjentek z rakiem endometrium
4. Ocena ekspresji tkankowej waspiny u pacjentek z rakiem oraz z grupy kontrolnej
5. Ocena waspiny jako markera prognostycznego w raku endometrium

Materiał kliniczny stanowiło ostatecznie 127 pacjentek, które były diagnozowane lub przyszły na planowe operacje po odbytej uprzednio diagnostyce ambulatoryjnej w Klinice Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej Dorosłych i Dziewcząt.

Dokonano podziału pacjentek ze względu na rozpoznanie histopatologiczne na dwie grupy główne.

Do grupy kontrolnej włączono 62 pacjentki, z powodu nieprawidłowych obrazów ultrasonograficznych i/lub krwawień pomenopauzalnych. U tych pacjentek w badaniu histopatologicznym stwierdzono zmiany łagodne endometrium.

W grupie kontrolnej wyróżniono dwie podgrupy:

- pacjentki z polipami endometrium, n=30
- pacjentki z mięśniakami macicy, n=32

Do grupy badanej zakwalifikowano 65 pacjentek po biopsji endometrium, po wyłyżeczkowaniu macicy lub po histeroskopii z rozpoznaniem rakiem endometrium. Radykalne leczenie operacyjne było przeprowadzane zgodnie z decyzją konsylium onkologicznego. Polegało ono, w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego i stopnia zróżnicowania histopatologicznego, na wycięciu macicy z przydatkami, limfadenektomii lub samplingu biodrowym bądź pobraniu węzła wartowniczego zakontrastowanego zielenią indocjanową.

Badania biochemiczne przeprowadzono w Zakładzie Patologii Ogólnej PUM metodą immunoenzymatyczną. Stężenie waspiny było oznaczane ilościowo w surowicy metodą multipleksowej fluorescencji (Luminex Corporation, Austin, TX, USA) przy użyciu komercyjnego panelu Bio Plex Pro RBM Human Metabolic Panel 2 (Biorad, Hercules, CA, USA)

W celu dokonania charakterystyki opisowej opisującej daną grupę pacjentek użyto następujących cech: minimum, maksimum, zakres danych, wartości średnie i mediany. Dokonano również porównania dwóch wskaźników struktury (czyli odsetka procentowego). Zbadano, testem Shapiro-Wilka, czy badane zmienne posiadają rozkład normalny.

Do analiz statystycznych posłużono się oprogramowaniem Statistica w wersji 10 PL.

## Wyniki :

1. Wśród pacjentek zrekrutowanych do badania więcej było w okresie po menopauzalnym. Stwierdzono istotnie statystycznie większe stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek z nadwagą i otyłych w stosunku do pacjentek z prawidłową masą ciała. Odpowiednio  $p=0.038$ ;  $p=0.004$ .
2. Wykazano brak różnic istotnych statystycznie w stężeniach waspiny u pacjentek z cukrzycą typu 2 w stosunku do pacjentek bez cukrzycy typu 2.
3. Stwierdzono istotnie statystycznie większe surowicze stężenia waspiny u pacjentek z grupy badanej z rakiem endometrium w stosunku do średnich surowiczych stężeń waspiny u pacjentek z grupy kontrolnej ( $p=0.001$ ).
4. Stwierdzono istotne statystycznie różnice w surowiczych stężeniach waspiny u pacjentek z niskim i wysokim zaawansowaniem nowotworu przy  $p=0.041$ .
5. Stwierdzono istotnie statystycznie większe surowicze stężenia waspiny u pacjentek z rakiem endometrium G1 w porównaniu do surowiczych stężeń waspiny u pacjentek z rakiem endometrium G3. Poziom istotności statystycznej wyniósł  $p=0.049$ .
6. Stwierdzono istotnie statystycznie większe surowicze stężenia waspiny u pacjentek dodatnimi LVSI w porównaniu do surowiczych stężeń waspiny u pacjentek z rakiem endometrium bez zajęcia LVSI. Poziom istotności statystycznej wyniósł  $p=0.037$ .
7. W poddanej analizie statystycznej wykazano brak różnic istotnych statystycznie w surowiczych stężeniach waspiny u pacjentek z rakiem endometrium z potwierdzoną angioinwazją lub bez niej.
8. Stwierdzono istotnie statystycznie większe surowicze stężenia waspiny u pacjentek z zajęтыми węzłami chłonnymi w porównaniu do surowiczych stężeń waspiny

u pacjentek z podgrupy bez zajęcia węzłów chłonnych. Poziom istotności statystycznej wynosił  $p=0.026$ .

9. OR 0.64 oraz OR 0.69 stanowią pośredni dowód, że waspina może być niezależnym czynnikiem ochronnym w zachorowaniu na raka endometrium.
10. Największą czułość stwierdziliśmy dla waspiny w całej grupie pacjentek oraz pacjentek w okresie menopauzalnym, odpowiednio wyniki: 86%, 88%. Najmniejszą swoistość stwierdzono w podgrupie pacjentek przed menopauzalnych - 66%.
11. Średnie wyjściowe poziomy waspiny korelowały istotnie ze wznową choroby. Pacjentki prezentujące wartości powyżej mediany charakteryzował czas wolny od choroby dłuższy o 12.1 miesiąca. Poziom istotności statystycznej  $p=0.0059$ .
12. W grupie chorych na raka endometrium krzywe Kaplana-Meiera wykazały, że wysokie wyjściowe surowicze stężenia waspiny były związane z całkowitym czasem przeżycia pacjenta dłuższym o 14.4 miesiąca. Niestety nie wykazano poziomu istotności statystycznej,  $p=0.0521$ .

**Na podstawie przeprowadzonych badań sformułowano następujące wnioski:**

1. Wydaje się, iż waspina może służyć jako marker diagnostyczny u pacjentek z nieprawidłowymi krwawieniami.
2. Stężenia surowicze waspiny w okresie diagnostycznym jak i przedoperacyjnym są zależne od siebie.
3. Waspina nie może służyć jako marker zróżnicowania histopatologicznego raka endometrium, wydaje się, iż surowicze stężenia waspiny mogą być przydatne do określania zaawansowania klinicznego raka endometrium.
4. Różnice w ekspresji waspiny wydają się być niewystarczające do różnicowania histopatologicznego u pacjentek z rakiem endometrium.

5. Waspina wydaje się dobrym markerem do przewidywania pacjentek z grupy wysokiego ryzyka wznowy.