



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

---

## **ROZPRAWA DOKTORSKA**

**mgr Małgorzata Rychlicka**

# **Ocena waspiny jako czynnika diagnostycznego i prognostycznego u pacjentek z rakiem endometrium**

(w języku polskim i angielskim)

**Promotor rozprawy doktorskiej**

**Dr hab. n. med. Aneta Cymbaluk-Płoska**

Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologii

Ginekologicznej Dorosłych i Dziewcząt

**SZCZECIN 2021**

## *Spis treści*

Oznaczenia i skróty .....	4
I. Wstęp .....	7
1. Epidemiologia.....	7
2. Fizjologia endometrium.....	8
3. Typy histopatologiczne raka endometrium .....	9
4. Typ 1 - gruczolakorak endometrioidalny .....	10
5. Typ 2 - rak nieendometrioidalny .....	10
6. Czynniki ryzyka.....	11
7. Otyłość.....	13
8. Otyłość i cukrzyca a rak .....	14
9. Tkanka tłuszczowa jako źródło aktywnych biologicznie substancji .....	18
10. Waspina .....	21
11. Walka z otyłością jako działanie prewencyjne .....	23
12. Inne czynniki ryzyka raka endometrium .....	25
13. Potencjalne czynniki ochronne .....	27
II. Cele pracy .....	28
Cel główny .....	28
Cele szczegółowe .....	28
III. Materiał i metody .....	29
1. Materiał.....	29
2. Grupy pacjentek.....	29

3.	Metodyka .....	33
IV.	Wyniki badań .....	40
1.	Charakterystyka badanej grupy pacjentek (dane z wywiadu) .....	40
2.	Charakterystyka badanej grupy pacjentek (dane z wywiadu) c.d.....	48
3.	Ocena stężenia waspiny w surowicy krwi w zależności od czynników ryzyka raka endometrium.....	55
4.	Ocena stężenia waspiny w surowicy krwi w zależności od rozpoznania histopatologicznego.....	61
5.	Ocena zależności w stężeniach surowiczych waspiny u pacjentek z rakiem endometrium w momencie pobrań .....	66
6.	Ocena surowiczego stężenia waspiny u pacjentek z rakiem endometrium w zależności od uznanych czynników rokowniczych .....	68
7.	Ocena waspiny jako czynnika ryzyka raka endometrium .....	75
8.	Ocena waspiny jako nowego markera diagnostycznego .....	77
9.	Ocena białka waspiny jako testu różnicującego względem grading'u .....	80
10.	Ocena białka waspiny jako testu różnicującego względem staging'u.....	83
11.	Ocena czułości i swoistości waspiny jako markera diagnostycznego w raku endometrium.....	86
12.	Ocena przeżycia pacjentek przy wykorzystaniu krzywych Kaplana-Meiera .....	88
13.	Ocena przeżycia pacjentek przy wykorzystaniu jedno i wieloczynnikowej regresji Coxa ..	91
14.	Ocena ekspresji tkankowej waspiny u pacjentek z grupy badanej i grupy kontrolnej metoda immunohistochemiczną .....	93

V. Dyskusja.....	96
VI. Wnioski.....	110
VII. Bibliografia .....	111
VIII. Spis tabel i rycin .....	127

## Oznaczenia i skróty

GnRH (*ang. Gonadotropin-releasing hormone*) - Gonadoliberyna

FSH (*ang. Follicle-stimulating hormone*) - Hormon folikulotropowy

LH (*ang. Luteinizing hormone*) - hormon luteinizujący

FIGO (*ang. International Federation of Gynecology and Obstetrics*) - Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa

PTEN (*ang. Phosphatase and tensin homolog*) - białkiem supresorowym z aktywnością fosfatazy

KRAS (*ang. Kirsten rat sarcoma virus*)

TP53 (*ang. Tumor protein P53*)

L1CAM (*ang. L1 Cell Adhesion Molecule*) - Neuronalna cząsteczka adhezyjna L1

ER (*ang. Emergency Room*) – Szpitalny Oddział Ratunkowy

ARID1A (*ang. AT-Rich Interaction Domain 1A*)

HER2 (*ang. Human epidermal growth factor receptor 2*) - Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu

SERM (*ang. Selective estrogen receptor modulator*) - selektywny modulator receptorów estrogenowych

PCOS (*ang. Polycystic ovary syndrome*) - Zespół policystycznych jajników

WHO (*ang. World Health Organization*) – Światowa organizacja zdrowia

SHBG (*ang. Sex hormone binding globulin*) - globulina wiążąca hormony płciowe

IARC (*ang. International Agency for Research on Cancer*) - Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem

BMI (*ang. Body Mass Index*) - wskaźnik masy ciała

WCRF (*ang. World Cancer Research Fund*) – Światowy fundusz badań nad rakiem

RR – ciśnienie tętnicze (od nazwiska Scipione Riva-Rocciego)

CI (*ang. Confidence interval*) - Przedział ufności

IGF1R (*ang. Insulin-like growth factor 1 receptor*) – receptor Insulinopodobnego czynnika wzrostu

IGF1 (*ang. Insulin-like growth factor*) - Insulinopodobny czynnik wzrostu

MAPK (*ang. Mitogen-activated protein kinase*) - Kinazy aktywowane mitogenami

AKT (*ang. Protein kinase B*) – kinaza białkowa B

DNA (*ang. Deoxyribonucleic acid*) - kwas deoksyrybonukleinowy

PI3K (*ang. Phosphoinositide 3-kinases*) - kinaza fosfatydyloinozytolu

mTOR (*ang. Mammalian target of rapamycin kinase*) - kinaza białkowa treoninowo-serynowa

IL-6 (*ang. Interleukin 6*) - Interleukina-6

IL-8 (*ang. Interleukin 8*) - Interleukina-8

MCP1 (*ang. Monocyte chemoattractant protein-1*) - Białko chemotaktyczne monocytów

TNF (*ang. Tumor necrosis factor*) - czynnik martwicy nowotworów

CTRP (*ang. Clinical Trials Reporting Program*) - Program raportowania badań klinicznych

COX2 (*ang. Cyclooxygenase-2*) - cyklooksygenaza indukowana

Wnt5a – (*ang. Wnt Family Member 5A*) - Szlak sygnalizacyjny Wnt 5A

VASP (*ang. Vaspin*) - Waspina

VAT (*ang. Visceral adipose tissue*) - Tkanka tłuszczowa trzewna

OLETF (*ang. Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty*) – rasa szczurów Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty

HOMA-IR (*ang. Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*) - ocena modelu homeostazy oporności na insulinę

QUICKI (*ang. Quantitative insulin sensitivity check index*) - Wskaźniki do oceny insulinooporności

T4 (*ang. Thyroxine*) - tyroksyna

T3 (*ang. Triiodothyronine*) - trijodotyronina

TRH (*ang. Thyrotropin-releasing hormone*) - Tyreoliberyna

TSH (*ang. Thyroid-stimulating hormone*) - tyreotropina

PRL (*ang. Prolactin*) - Prolaktyna

IUD (*ang. Intrauterine device*) – wkładka domaciczna

AMPK (*ang. Adenosine monophosphate-activated protein kinase*) – kinaza białkowa  
aktywowana przez monofosforan adenozyliny

LVSI (*ang. lymphovascular space invasion*) - naciek przestrzeni limfatycznych

PUM – Pomorski Uniwersytet Medyczny

RT (*ang. Room temperature*) – temperatura pokojowa

PBS (*ang. Phosphate-buffered saline*) - Sól fizjologiczna buforowana fosforanami

ROC (*ang. Receiver Operating Characteristic*) - charakterystyka operacyjna odbiornika

AUC (*ang. Area under curve*) – obszar pod krzywą

DFS (*ang. Disease-free survival*) - czas wolny od choroby

OS (*ang. Overall survival*) - przeżycie całkowite

WC (*ang. Waist circumference*) – obwód talii

HA (*łac. Hypertonia arterialis*) – nadciśnienie tętnicze

WHR (*ang. Waist Hip Ratio*) – Stosunek obwodu talii do bioder

IRS (*ang. Immunoreactive scale*) - Skala punktowa immunoreaktywności

# *I. Wstęp*

## **1. Epidemiologia**

Rak endometrium to nowotwór złośliwy wywodzący się z błony śluzowej wyściełającej jamę macicy. Jest drugim, po raku szyjki macicy, najczęstszym nowotworem złośliwym narządu rodno. Rozpознаwany jest u ok. 5% ogólnej populacji kobiet; w krajach rozwiniętych występuje 10 razy częściej niż w pozostałych [1,2]. Każdego roku diagnozowanych jest ponad 88 000 przypadków zachorowań w Unii Europejskiej [3]. Wskaźnik zachorowalności wciąż rośnie, a liczba nowych zgonów ma wzrosnąć do 2025 r. o 17.4% [4], co stanowi istotny problem zdrowotny kobiet w populacji światowej. Zapadalność wzrasta wraz z wiekiem i jest najczęściej diagnozowana u kobiet między 45. a 65. rokiem życia, czyli w okresie około i pomenopauzalnym [5].

Istnieją różnice dotyczące zachorowalności oraz śmiertelności w zależności od rasy. Kobiety rasy czarnej rzadziej niż rasy białej doświadczają tej choroby, za to odsetek zgonów przeważa wśród rasy czarnej. W Polsce według danych z 2010 roku, potwierdzono 5125 nowych przypadków zachorowań, a liczba zgonów wyniosła 1042 przypadki, przekraczając średnią umieralność z tego powodu w krajach Unii Europejskiej. Średnio 1-2 na 100 kobiet rozwinię w ciągu swojego życia raka trzonu macicy [6]. W ostatnich latach utrzymuje się tendencja wzrostowa wymienionych parametrów w skali globalnej.

Na podstawie przytoczonych danych epidemiologicznych, niezaprzeczalny jest fakt powagi tego problemu zarówno w zakresie zdrowia publicznego, jak również w onkologii oraz ginekologii onkologicznej, stanowiąc w tych dziedzinach ogromne wyzwanie.



## 2. Fizjologia endometrium

U kobiet w okresie reprodukcyjnym, endometrium podlega comiesięcznym zmianom morfologicznym i czynnościowym, na skutek aktywności hormonalnej osi podwzgórze - przysadka - jajniki. Cały cykl zmian ma na celu przygotowanie błony śluzowej macicy do implantacji zapłodnionej komórki jajowej i utrzymania ciąży. Każdego miesiąca u prawidłowo miesiączkującej kobiety występują 2 główne fazy - folikularna i lutealna, pomiędzy którymi dochodzi do uwolnienia komórki jajowej w procesie owulacji [7]. W fazie pierwszej dochodzi do rekrutacji pęcherzyków jajnikowych do dojrzałego pęcherzyka Graafa, który to proces jest ściśle regulowany przez wydzielanie gonadoliberyny (GnRH), gonadotropin przysadkowych (FSH i LH) oraz estrogen. Narastające stężenia estrogenów w tej fazie indukują proliferację endometrium, czyniąc je grubszym, obfitszym w gruczoły oraz naczynia krwionośne. Zachodzące zmiany w błonie śluzowej macicy wyprzedzające owulację mają stworzyć warunki do zagnieżdżenia zapłodnionego jaja [8].

Owulacja, czyli pęknięcie najbardziej dojrzałego pęcherzyka jajnikowego uwalniającego komórkę jajową bezpośrednio wyprzedza nastąpienie drugiej fazy cyklu. Obecność fizjologicznej fazy lutealnej determinuje podjęcie czynności wydzielniczej przez powstające z pęcherzyka Graafa - ciało żółte. Jest ono źródłem progesteronu odpowiedzialnego za zmiany sekrecyjne w endometrium [8]. Z punktu widzenia proliferacji śluzówki macicy, progesteron wykazuje działanie antagonistyczne w stosunku do estrogenu, równoważąc jego efekt. Okres ekspozycji na progesteron determinuje wystąpienie zapłodnienia komórki jajowej. Jeżeli do niego doszło, jego sekrecja utrzymuje się, osiągając wysokie poziomy w ciąży, stąd nazywany jest często hormonem utrzymującym ciążę. W innym przypadku, kiedy w danym cyklu komórka jajowa nie zostanie zapłodniona - wydzielanie jego ustaje, co doprowadza do złuszczenia endometrium i wystąpienia krwawienia miesięczkowego [7,8].

Znając mechanizm działania estrogenów i progestagenów w endometrium można zauważyć ich niepodważalny wpływ proliferacyjny, który stanowi domenę tych pierwszych oraz antyproliferacyjny tych drugich. Jednakże, zaburzenie owej harmonii hormonalnej odgrywa istotną rolę w patogenezie nieprawidłowych zmian w błonie śluzowej macicy, począwszy od określanych jako łagodne, rozrostów, kończąc na zmianach złośliwych. Powszechnym jest fakt, że stan hiperestrogenizmu, niezrównoważony przez progesteron, przyczynia się do znamienego wzrostu ryzyka raka endometrialnego typu 1 oraz jego prekursorów - endometrialnej dysplazji gruczołowej oraz wewnątrzabłonkowej neoplazji [9,10].

### **3. Typy histopatologiczne raka endometrium**

Raka endometrium możemy podzielić na podstawie pochodzenia i morfologii komórek na dwa różne typy histopatologiczne. Dominującym i dotyczącym zdecydowaną większość chorych jest typ 1 - endometrioidalny rak endometrium, można go wykazać u ok. 80 % pacjentów. Typ 2 - nieendometrioidalny rak endometrium to pozostałe 20% rozpoznań [6].

#### **4. Typ 1 - gruczolakorak endometrioidalny**

Diagnoza tego rodzaju raka stawiana jest zdecydowanie częściej przez patologów. Typowo rozwija się on na bazie atypowego rozrostu endometrium. Względny nadmiar estrogenów, mający miejsce w przypadku stosowania nierównoważonych progestagenem środków antykoncepcyjnych bądź hormonalnej terapii zastępczej czy ten obserwowany w przebiegu otyłości bądź guzów jajnika wydzielających estrogeny, predysponuje do rozwoju postaci endometrioidalnej.

FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) na podstawie obrazu histologicznego guza stopniuje go w 3 stadia w zależności od odsetka tkanki gruczołowej oraz tkanki litej oraz ich proporcji w materiale histopatologicznym. Stopień 1 (Grade 1) oraz stopień 2 (Grade 2) zawierające względnie mniej tkanki litej zaliczane są do lepiej rokujących, natomiast stopień 3 (Grade 3) charakteryzujący się niskim stopniem zróżnicowania histologicznego, rokuje znacznie gorzej [6].

Najczęściej opisywane zmiany molekularne to mutacje PTEN, KRAS, TP53 oraz nadekspresja L1CAM, ekspresja ER i PR [11].

Szczyt zachorowań obserwuje się w okresie okołomenopauzalnym. Rokowanie jest znacznie lepsze niż dla odmiany nieendometrioidalnej.

#### **5. Typ 2 - rak nieendometrioidalny**

Należy do mniejszości rozpoznań histopatologicznych raka endometrium. W przeciwieństwie do typu 1, rozwój guza jest hormonalnie niezależny oraz nieznane są dla niego zmiany prekursorowe. Typowo rozwija się u kobiet starszych, w okresie pomenopauzalnym, w 6. i 7. dekadzie życia. Jest typem raka gorzej rokującego. Histologicznie wyróżnia się: raka surowiczego, raka jasnokomórkowego oraz mięsakoraka. Charakterystyczne zmiany molekularne obejmują TP53, ARID1A oraz nadekspresję HER2 [12].

## 6. Czynniki ryzyka

W literaturze naukowej opisanych jest wiele czynników ryzyka, zwiększających prawdopodobieństwo rozwoju raka endometrium. Wśród nich należy wymienić [1,13–16].

- wiek około i pomenopauzalny,
- dodatni wywiad rodzinny w kierunku raka endometrium,
- predyspozycja genetyczna (zespół Lyncha),
- wczesna menarche i późna menopauza,
- nierództwo,
- niepłodność,
- stosowanie nierównoważonej progestagenem hormonalnej terapii estrogenowej,
- stosowanie leków stymulujących receptor estrogenowy w endometrium, np. Tamoksyfen (SERM),
- otyłość,
- cukrzyca typu 2,
- zespół policystycznych jajników- PCOS (polycystic ovary syndrome),
- guzy produkujące estrogeny, np. ziarniszcza,
- hiperprolaktynemia,
- niedoczynność tarczycy,
- niewydolność wątroby,
- przebycie napromieniania na okolicę miednicy mniejszej.

Wiek około i pomenopauzalny to okres, w którym rozpoznawana jest zdecydowana większość złośliwych zmian w endometrium. Kiedy w okresie menopauzalnym, równowaga pomiędzy estrogenem i progesteronem ulega przesunięciu, zmniejszenie produkcji progesteronu przestaje adekwatnie równoważyć nawet niewielkie ilości krążącego estrogenu we krwi, co może doprowadzić do przerostu endometrium i potencjalnego rozwoju raka [17,18].

Z punktu widzenia predyspozycji genetycznej, można wymienić zespoły dziedzicznych nowotworów, obejmujące w swoim spektrum raka endometrium. Jednym z nich jest, zespół Lyncha typu 2, w którym obok wiodącego nowotworu, którym jest rak jelita grubego, występuje predyspozycja do wywodzących się także z innych narządów, m.in. trzonu macicy. Wczesne wystąpienie menarche, zwykle u dziewcząt przed ukończeniem 12-go roku życia, zwiększa ryzyko rozwinięcia choroby w przyszłości 2 razy [19]. Zarówno wczesne rozpoczęcie miesiączkowania jak i późne jego ustanie, wydłuża okres ekspozycji na estrogeny w ciągu życia kobiety, tłumacząc ich zwiększoną tendencję do zachorowania.

Kolejny stan zwiększający omawiane ryzyko to nierództwo. Odpowiedzialnym za to mechanizmem uważa się być zmniejszona ekspozycja na ochronnie działający na endometrium progesteron - hormon ciążowy, którego wartości w ciąży, osiągają bardzo wysokie poziomy. Kolejny wymieniony czynnik ryzyka - niepłodność, w sposób oczywisty może współistnieć z brakiem rodności kobiety, zatem bazuje na tym samym podłożu patofizjologicznym, zwiększając podatność kobiety na zachorowanie ok. dwukrotnie [10].

Istotnie zwiększającym ryzyko rozwoju raka endometrium jest podawany egzogeny estrogen. Stosowanie jednoskładnikowej antykoncepcji hormonalnej, hormonalnej terapii zastępczej, opartej wyłącznie na estradiolu, choć w dzisiejszych czasach rzadko praktykowane, znamienne to ryzyko zwiększa. Lekiem, który poprzez stymulację receptorów estrogenowych w endometrium, może nasilać jego proliferację a tym samym zwiększać ryzyko powstania nieprawidłowych zmian, jest tamoksyfen, stosowany m.in. w terapii raka sutka [11].

## 7. Otyłość

Otyłość wydaje się być jednym z kluczowych problemów zdrowotnych na całym świecie. Aktualnie uważa się, iż około 1/3 populacji na świecie cierpi na nadwagę lub otyłość. Biorąc pod uwagę wiele krajów afrykańskich, gdzie ludzie głodują, według organizacji WHO populacja otyłych osób dotyczy głównie Europy i Ameryki Północnej. Pomimo promowania przez media prawidłowego, zdrowego odżywiania się, tendencja do zwiększania się nadwagi i otyłości w populacji światowej nadal występuje. Modny tryb życia typu „fit” dotyczy jedynie kilku procent kobiet i mężczyzn, natomiast nadal większa część populacji promuje bierne spędzanie czasu i żywność typu fast-food. Czas pandemii sprzyja pozostawaniu w domu oraz zaniechaniu aktywności fizycznej, w związku z powyższym pojawił się duży odsetek dzieci i młodzieży z otyłością, które nie mogły aktywnie spędzić czasu uprawiając ulubione sporty, ze względu na obostrzenia zalecane przez poszczególne rządy.

Wiele konsekwencji zdrowotnych może wynikać z otyłości. Otyłość jest stanem, w którym obserwuje się nadmierną zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie człowieka. Zarówno nadwaga jak i otyłość bardzo silnie koreluje z zaburzeniami endokrynologicznymi. Mechanizm zaburzeń u tej części populacji polega na wysokiej aktywności hormonalnej i enzymatycznej tkanki tłuszczowej trzewnej. W skutek wydzielanych przez nią substancji, rozwija się stan obniżonej wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę (insulinooporność), prowadząc do hiperinsulinemii [20]. Wysokie stężenia insuliny w surowicy krwi stymulują nadnerczową oraz jajnikową produkcję androgenów, jednocześnie obniżając wytwarzanie SHBG (sex hormone binding globulin) - białka transportującego hormony płciowe, sprzyjając rozwojowi hiperandrogenemii oraz hiperestrogenemii [21,22]. Głównym przedstawicielem męskich hormonów płciowych we krwi otyłych kobiet jest androstendion, podlegający w nadmiernie rozwiniętej w stanie otyłości tkance tłuszczowej, aromatyzacji do estrogenów, generując stan względnego hiperestrogenizmu [23–25]. Przedstawiony profil hormonalny zaburza

równocześnie funkcjonowanie osi podwzgórze – przysadka - jajniki, co przejawia się w postaci nieprawidłowego dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, niezdolnych do owulacji, a zatem do produkcji mającego równoważyć efekty działania estrogenu – progesteronu.

## **8. Otyłość i cukrzyca a rak**

Już w 2002 roku Agencja Badań nad Rakiem (IARC) stwierdziła, iż istnieją wystarczające dowody na związek między otyłością, a kilkoma nowotworami. Nowotwory, które mają potwierdzony związek z otyłością to: rak okrężnicy, rak piersi, rak endometrium, nerki i gruczolakorak przetyku. Rok później opublikowano badanie Calle, który dane uzyskał od 900 000 dorosłych zamieszkujących w Stanach Zjednoczonych. Podsumowanie tego badania wskazuje na związek otyłości z kolejnymi nowotworami: wątroby, trzustki, chłoniaka nieziarniczego i szpiczaka. W tym badaniu zostało wyliczone ryzyko procentowe zachorowania na nowotwory u osób otyłych. Ryzyko było wyższe o 8% u osób z BMI 25-29.9, o 18% dla osób z BMI 30-34.9 oraz o 32% wyższe dla BMI 35-39.9 [26–28].

Światowy Fundusz Badań nad Rakiem (WCRF) do nowotworów zależnych od otyłości zaliczył raka pęcherzyka żółciowego. W tym raporcie zostało podkreślono, iż związek nowotworów z BMI może być różny od słabego do bardzo silnego w zależności od typu nowotworu [29,30]. Rozpatrując populacje kobiet najsilniejszy związek otyłości jest potwierdzony z rakiem błony śluzowej trzonu macicy. W metaanalizie przedstawionej przez IARC stwierdzono, iż wzrost o pięć jednostek BMI powoduje wzrost ryzyka zachorowania o 50% (RR-1.5; 95%CI – 1.42 – 1.59). Typ histologiczny raka endometrium związany głównie z otyłością to typ endometrioidalny. Coraz częściej pojawiają się doniesienia o związku BMI z rakami surowiczymi, jasnokomórkowymi i mięsakorakami. Jedną z kluczowych informacji jest fakt, iż umieralność związana z chorobą w przypadku kobiet otyłych zwiększa się. Względne ryzyko dla pacjentek z BMI 30 - 34.9 wynosi 2.53 [31]. Natomiast dla chorobliwie otyłych z BMI>40,

RR wynosi 6.25. W aktualnych badaniach przeprowadzonych w 2016 roku w wielowymiarowym modelu regresji liniowej oczekuje się, iż przy takim tempie narastania epidemii otyłości zachorowalność na raka endometrium w 2030 roku osiągnie 42.13 przypadków na 100 tys. kobiet. Co stanowi wzrost o 55% zachorowań w stosunku do 2010 roku. Populacyjna świadomość kobiet dotycząca związku otyłości z rozwojem raka endometrium jest niewielka. W ankiecie przeprowadzonej w Stanach Zjednoczonych w stanie Texas na 1545 zdrowych kobietach, aż 58% respondentek nie była świadoma, że otyłość zwiększa ryzyko zachorowania na raka endometrium [31]. Niestety świadomość kobiet, które zachorowały na raka błony śluzowej trzonu macicy nie jest lepsza. W badaniu na 43 pacjentkach onkologicznych, aż 46.5 % z nich nie wiedziały, iż otyłość była czynnikiem ryzyka ich choroby. Pacjentki w pytaniach otwartych odpowiadały, iż prowadzący ich onkolodzy skupiają się na leczeniu ich jednostki choroby, jednak rzadko znajdują czas, aby porozmawiać o możliwościach redukcji masy ciała [31]. Należy pamiętać, iż otyłość może być czynnikiem ryzyka innych nowotworów w tym ginekologicznych. W analizie z 2016 roku, gdzie uczestniczyło aż 15 tys. kobiet stwierdzono wzrost ryzyka zachorowania na raka jajnika u pacjentek z BMI>30 o 6% [31].

W najnowszych badaniach podkreśla się rolę otyłości centralnej (wyliczanej jako wskaźnik stosunku talii do bioder), która wydaje się być większym czynnikiem ryzyka raka endometrium [32–34]. Tłuszcz trzewny jest złożonym wielofunkcyjnym narządem wydzielania wewnętrznego zbudowanym z adipocytów i preadipocytów, naciekających makrofagów, komórek zrębowych, nerwowych i macierzystych. Opisywane komórki wydzielają szereg adipokin, które oprócz działania miejscowego mają również działanie ogólnoustrojowe, w ten sposób mogą zwiększać proliferację komórek i nowotworzenie [35–37]. Mezenchymalne komórki macierzyste w tkance tłuszczowej mogą być rekrutowane do wspomaganie progresji komórek nowotworowych [38–40].



Wyjaśniając patomechanizm powstawania raka endometrium związanego z otyłością, należy zaznaczyć, iż po menopauzie tkanki obwodowe, głównie tkanka tłuszczowa staje się miejscem syntezy estrogenów. U kobiet po menopauzie źródłem aromatazy (enzymu odpowiedzialnego za konwersję androgenów do estrogenów) są adipocyty, preadipocyty i mezenchymalne komórki macierzyste [24,25]. Wzrost poziomu aromatazy u pacjentek otyłych po menopauzie przyczynia się do estrogenowej proliferacji endometrium [40]. Ponadto u kobiet otyłych spada poziom SHBG czyli globuliny wiążącej hormony płciowe co powoduje, większą pulę biologicznie aktywnych estrogenów [41]. Działanie mitogenne estrogenów jest zarówno pośrednie jak i bezpośrednie. Estrogen po związaniu się ze swoimi dwoma receptorami a lub b może oddziaływać pośrednio na transkrypcje takich znanych czynników proliferacyjnych jak IGF1R i IGF1 [9,42].

Działanie bezpośrednie polega na sprzężeniu estrogenu z receptorem 1 białka G, gdzie pośredniczy w zależnej od liganda niegenomowej sygnalizacji, aby stymulować proliferację endometrium przez uruchomienie ścieżki sygnałowej MAPK i AKT. Znana jest rola estrogenu jako czynnika mitogennego ale również mutagennego. Powstające genotoksyczne metabolity estrogenu reagują z DNA, tworząc addukty depurynujące, co doprowadza do akumulacji pęknięć dwuniciowego DNA, a następnie do niestabilności genetycznej [43,44]. 1/3 raków endometrium wykazuje defekty naprawy DNA. Miejscowa ekspozycja endometrium na metabolity estrogenów z dużym prawdopodobieństwem wytwarza mutacje genetyczne przyczyniając się do onkogenezy przy braku funkcjonowania systemów naprawczych DNA [17].

Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się podwyższonym poziomem insuliny, insulinoopornością, wzrostem IGF1 oraz hiperglikemią. Wszystkie te czynniki biorą udział w patogenezie raka endometrium [14,45–52].

U zdrowych kobiet przed menopauzą zmiany cykliczne są wywoływane przez zmiany stężenia hormonu, w przypadku estrogenu przez zmiany w ekspresji i sygnalizacji IGF1 modulując endometrium podczas fizjologicznego cyklu menstruacyjnego [13,42]. Bardzo wiele publikacji dokumentuje związek hiperinsulinemii i cukrzycy typu 2 z rakiem endometrium [39,45–47,53]. Obrazowo przedstawiając ten związek zwiększona ekspresja receptora dla insuliny i IGF1 przyczynia się do anabolicznego działania na endometrium i do przerostu endometrium. Następnie to zwiększa reaktywność tych komórek na insulinę i IGF1 uruchamiając ścieżkę sygnalizacyjną MAPK/PI3K/AKT/mTOR, charakterystyczną dla raka endometrium [9]. Często dodatkowo dochodzi do wzmocnienia tego przez utratę genu supresorowego PTEN, który w normalnych warunkach działa w opozycji do szlaku PI3K/AKT/mTOR. Ponadto hiperglikemia, która utrzymuje się w przypadku insulinooporności i hiperinsulinemii powoduje wzrost endometrium, tworząc przerosty endometrium, a w późniejszym etapie raka endometrium [20,47].

## 9. Tkanka tłuszczowa jako źródło aktywnych biologicznie substancji

Przez długi czas rola tkanki tłuszczowej w organizmie sprowadzała się głównie do dwóch podstawowych funkcji: magazynowania nadmiaru energii oraz termoizolacji. Obecnie natomiast uważa się, iż tkanka tłuszczowa stanowi złożony organ zarówno metaboliczny, immunologiczny jak i endokryny. Opisywanych zostało uwalnianych przez nią ponad 20 hormonów i molekuł sygnalizacyjnych, określanych jako adipocytokiny lub adipokiny, wykazujące działanie zarówno lokalne - auto- i parakryne, jak i ogólnoustrojowe [32,38,54,55]. Nadmiar tkanki tłuszczowej, obserwowany w przebiegu otyłości ma szczególnie istotny wpływ na zmianę obwodowego metabolizmu tkankowego [33,34].

Rola adipokin i zapalenia toczącego się w tkance tłuszczowej predysponującego do rozwoju raka endometrium jest coraz szerzej wyjaśniona. Tkanka tłuszczowa jest bogatym źródłem polipeptydów, które regulują metabolizm i modulują przewlekły stan zapalny związany z otyłością trzewną. Do znanych adipokin prozapalnych związanych z otyłością zaliczamy leptynę, IL-6, IL-8, MCP1, TNF alfa. Tłumią one prawidłową sygnalizację insuliny i przyczyniają się do insulinooporności. W otyłości występuje hiperleptynemia, która powoduje w sprzężeniu hiperinsulinemię [32,36,55,56]. Rolą adipokin jest również regulacja ekspresji SHBG, co można interpretować, iż pośrednio regulują poziom biodostępnego estrogenu. Odmienną funkcję mają niektóre adipokiny, nazywane przeciwzapalnymi. Do tych adipokin zalicza się głównie adiponektynę, która indukuje syntezę SHBG i przez to zmniejsza pulę biodostępnego estradiolu [57–59].

Znacznie mniej jest publikacji dotyczących adipokin mających właściwości przeciwzapalne, takich jak omentyna, CTRP i SFRP5. Związek CTRP jest strukturalnie podobny do adiponektyny, opisano jego 15 izoform. Zmniejsza on wytwarzanie cytokin prozapalnych w ludzkich monocytach i adipocytach stymulowanych lipopolisacharydem i wolnymi kwasami tłuszczowymi poprzez hamowanie aktywacji TLR4/5. Udowodniono, że jedna z jego izoform

hamuje stan zapalny w hepatocytach obciążonych lipidami i poprawia wrażliwość na insulinę [21,58,59].

Omentyna to nowa adipokina, która działa jako inhibitor ekspresji COX2, którą wywołuje TNF alfa oddziaływując na komórki śródbłonka, zapobiegając w ten sposób uszkodzeniu śródbłonka naczyń. Nie jest wówczas potrzebna następowa neoangiogeneza. Omentyna indukuje również śródbłonkową syntezę tlenku azotu.

SFRP5 ma działanie zapalne w tkance tłuszczowej i w makrofagach, w których pośredniczy supresja sygnalizacji Wnt5a/JNK, która ostatecznie hamuje syntezę makrofagów wywołaną przez TNF alfa [60,61]. Występują w tkance tłuszczowej niektóre adipokiny, których rola w karcynogenezie nie jest do końca poznana [62,63]. Dotyczy to graliny, galektyny i waspiny. Naukowcy podkreślają, iż istnieje potrzeba lepszego zrozumienia biologii nowych słabo poznanych adipocytokin, aby móc w przyszłości wykorzystać tę wiedzę próbując stworzyć mechanizmy będące inhibitorami lub aktywatorami ich działania, w zależności od pełnionej funkcji w organizmie.

Do tej pory wykorzystuje się pewne i potwierdzone rzetelnymi badaniami wiadomości. Na rynku dostępnych jest dużo leków, które działają poprzez modulowanie poziomu adipokin, a wykorzystywane są do leczenia różnych jednostek chorobowych. Niektóre z tych leków zawierają kwasy omega-3 (heksa-kwas dekatrienowy i kwas eikozatrienowy), statyny (atorwastatyna i prawastatyna) oraz fibraty i tiazolidynodiony. W kilku publikacjach podkreśla się, iż działanie tiazolidynodionów polega na zwiększeniu poziomu adiponektyny oraz obniżeniu poziomu leptyny, wisfatyny i rezystyny poprzez modulację ekspresji genów tych białek. Znowu leki przeciwhiperlipemiczne, takie jak statyny i fibraty zmniejszają akumulację tkanki tłuszczowej powodując wzrost adiponektyny i spadek leptyny i wisfatyny [39,64]. Kwasy tłuszczowe omega-3 stosowane jako suplementy diety obniżają poziom leptyny

w organizmie. Wszystkie te leki modulując stężenia adipokin, zmniejszają ryzyko zachorowania na raka endometrium [65].

Stan zapalny, w którym pośredniczą adipocytokiny powoduje stres komórkowy, który jest związany ze zwiększoną niestabilnością genetyczną i uszkodzeniem DNA. Mitochondrialne reaktywne formy tlenu, które zostają wytworzone przez stan zapalny mogą doprowadzić do pęknięcia niciowego DNA. Błona śluzowa trzonu macicy z defektami naprawy DNA gromadzi szkodliwe mutacje genetyczne co doprowadza do przerostu endometrium, a następnie do raka endometrium [17,66].

Obecnie pracuje się nad wykazaniem zależności pomiędzy kolejnymi, dotąd niedostatecznie szeroko opisanymi substancjami, a ryzykiem rozwoju określonych nowotworów. Wiele badań przeglądowych sugeruje, iż większość adipokin sprzyja rozwojowi i progresji nowotworów poprzez nasilenie proliferacji i migracji komórek, zapalenia oraz szlaków anty-apoptotycznych [47,67]. Oprócz pronowotworowego, paranowotworowego lub endokrynnego działania czynników zapalnych hormonalnych i cytokin kilka badań wykazało, iż mezenchymalne komórki macierzyste tkanki tłuszczowej naciekają zmiany nowotworowe przyczyniając się do zmiany mikrośrodowiska guza. Poprzez parakrynnie oddziaływanie promują proliferację guza. Wykazano również, iż rekrutacja mezenchymalnych komórek macierzystych do strefy guza zwiększa się wraz ze wzrostem BMI u pacjentki. Kolonin i wsp. opublikowali kilka artykułów dotyczących migracji mezenchymalnych komórek macierzystych, które znakowali bezpośrednio do masy guza, ale nie do innych narządów [68]. Wydaje się, że te komórki macierzyste promują wzrost guza endometrium poprzez ułatwienie unaczynienie guza [69]. Migracja mezenchymalnych komórek macierzystych z tkanki tłuszczowej do masy guza została potwierdzona u pacjentów również z rakiem jelita grubego oraz rakiem piersi [70,71].

## 10. Waspina

Waspina to stosunkowo nowo poznany hormon produkowany głównie w tkance tłuszczowej wisceralnej. Jego funkcje biologiczne w organizmie człowieka nie są dokładnie zbadane. Wiele dowodów wskazuje na to, iż ta adipokina zwiększa insulinowrażliwość tkanki tłuszczowej w stanach otyłości. Podwyższone stężenie tego białka koreluje z występowaniem cukrzycy typu 2, zespołem metabolicznym, insulinoopornością a w konsekwencji prowadzi do ryzyka wystąpienia raka endometrium.

Waspina (VASP) to adipokina należąca do rodziny inhibitorów proteazy serynowej, kodowana przez gen OL-64 z locus na chromosomie 14 [32]. Jest białkiem o masie cząsteczkowej 45.2kDa. W 40% wykazuje homologię z alfa-1 antytrypsyną [15]. Po raz pierwszy została wyizolowana z tkanki tłuszczowej trzewnej (VAT) u otyłych szczurów OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty), zwierzęcego modelu otyłości brzusznej przebiegającej z cukrzycą typu 2 [72].

Waspina znana jest z działania zwiększającego wrażliwość tkanek obwodowych na insulinę oraz normalizowania poziomu glukozy w osoczu. Można znaleźć nieliczne badania na temat ekspresji waspiny w tkance tłuszczowej i stężeń waspiny w surowicy krwi u osób dorosłych z otyłością [49,57,73]. Pojedyncze prace dotyczą także dzieci [74–77]. Wykazano związek występowania podwyższonych poziomów waspiny w cukrzycy typu 2, zespole metabolicznym, otyłości, chorobie wieńcowej oraz insulino oporności, które to znane są jako niezależne czynniki ryzyka raka endometrium [73].

W badaniu S. Erdogan i wsp. wykazano, że ryzyko rozwoju raka endometrium było znacząco zwiększone u kobiet z niższym poziomem waspiny we krwi, ponadto owa relacja była niezależna od powszechnie znanych czynników ryzyka, takich jak: wiek, BMI, HOMA-IR, QUICKI [59].

Istnieją dwa najnowsze badania, które wykazują związek pomiędzy waspiną oraz specyficznymi nowotworami. Istnieją doniesienia na temat wyższego poziomu waspiny w raku jelita grubego [78,79]. Z kolei w badaniu Cymbaluk - Płoska i wsp. badano korelację waspiny z rozwojem raka endometrium, potwierdzając odwrotnie proporcjonalną zależność tej relacji [80]. Odnotowano znacząco obniżone stężenia waspiny w osoczu pacjentów z rozpoznanym rakiem błony śluzowej macicy. Zaobserwowano również związek niższych stężeń VASP z wyższym stopniem zaawansowania klinicznego nowotworu. Badacze podkreślają ochronną rolę omawianego białka u otyłych pacjentów, opisując cztery hormonalne szlaki patofizjologiczne ściśle związane z karcynogenezą - hiperestrogenizm, hipoprogesteronizm, hiperinsulinemia oraz hiperleptynemia, w których waspina odgrywa ważną rolę. Wyniki obydwu tych badań są ze sobą sprzeczne. W badaniu Cymbaluk-Płoska wykazano niższe stężenia waspiny w raku endometrium [80], podczas gdy badanie Fazeli wskazuje na wyższe wartości tej adipokiny w raku jelita grubego. Jak widać pozostaje jeszcze sporo do zbadania w tym temacie [79].

## **11. Walka z otyłością jako działanie prewencyjne**

Wydaje się, iż interwencja w zakresie zdrowia publicznego, która doprowadziłaby do zmniejszenia ogólnej częstości występowania otyłości, stanowiłaby największą profilaktykę pierwotną zachorowania na raka błony śluzowej trzonu macicy w populacji.

Oczywiście, że interwencje indywidualne w stosunku do poszczególnych pacjentek zgłaszających się do lekarza rodzinnego, który nakłoni osoby z otyłością bądź nadwagą na zmianę stylu życia mogą teoretycznie wpłynąć na zmniejszenie populacyjne wzrostu ryzyka raka endometrium. To jednak wydaje się, iż nakłanianie globalne do zmiany stylu życia, nawet w warunkach pandemii, gdzie wzrósł odsetek otyłości w całej Europie miałoby największe znaczenie [81].

Ponadto rozpropagowanie aktywności fizycznej dostosowanej do osób z nadwagą i otyłością, motywacja pozytywna w stosowaniu diety i następowym utrzymaniu zdrowego stylu odżywiania się w celu uniknięcia efektu jo-jo, powinny przynieść najlepszy efekt. Pomimo szeregu badań chcących opracować optymalną dietę chroniącą przed zachorowaniem na nowotwór błony śluzowej trzonu macicy, na razie naukowcy nie osiągnęli konsensusu.

Przeprowadzone dwie duże metaanalizy, które wykazały, iż diety o wysokim ładunku glikemicznym znacznie zwiększają ryzyko zachorowania na raka endometrium, natomiast dieta śródziemnomorska może być związana ze zmniejszonym ryzykiem raka błony śluzowej trzonu macicy [16,82,83].

Dwa badania przeprowadzone w populacji kobiet ze Stanów Zjednoczonych wykazały jednak brak wpływu diety na zachorowania na raka endometrium [15,65,84].

Zasadne wydaje się przeprowadzenie badań prospektywnych wysokiej jakości, aby uzgodnić dokładnie jak skonstruowana dieta, obfita w które produkty zmniejszałaby ryzyko zachorowania na raka endometrium.



Wiele dowodów przedstawia kilka możliwych patomechanizmów, za pomocą których mikrobiota jelitowa może przyczyniać się do otyłości lub odwrotnie pomagać redukować masę ciała.

Najwięcej doniesień podaje, iż mikrobiota jelitowa jest związana z otyłością poprzez fermentację węglowodanów, lipogenezę, nadmierne magazynowanie energii. W tym celu wykorzystywanych jest kilka szlaków, w tym szeroki wachlarz metabolitów, hormonów, neuroprzekazników, z których niektóre są znane z kontrolowania przyjmowania pokarmu oraz regulacji bilansu energetycznego [85]. Na przykład skład mikroflory jelitowej jest zmodyfikowany u pacjentek z otyłością. Modyfikacja polega na tym, iż część grup bakterii jest zwiększona, a część zredukowana, czyli reasumując skład procentowy poszczególnych grup bakterii ulega zmianie. Również bogactwo genów mikroflory jelitowej wpływa na otyłość, a badania wykazały, że w otyłości dochodzi do zmniejszenia o 20-40% różnorodności bakterii. Wydaje się, iż próba przywrócenia profilu składu i bogactwa mikroflory jelitowej powinno skutkować redukcją masy ciała. Dlatego tak ważne jest prawidłowe ustalenie diety przez osoby mające wiadomości na temat wpływu mikrobioty na fenotyp pacjentek z otyłością i nadwagą. Jednym ze sposobów wspomagających redukcję masy ciała jest stosowanie prebiotyków i synbiotyków [85,86].

Od wieków już wiadomo, iż do sprawnej i bezpiecznej redukcji masy ciała potrzebna jest oprócz dobrze skonstruowanej diety również aktywność fizyczna i trening wysiłkowy. Należy pamiętać, iż ćwiczenia fizyczne nie tylko ułatwiają utratę masy ciała poprzez tworzenie ujemnego bilansu energetycznego, ale również są powiązane ze zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego oraz poprawą czynników kardiometabolicznych [87,88].

Lekarze prowadzący pacjentów z nadwagą i otyłością powinni uzmysłowić swoim podopiecznym, iż aktywność fizyczna i trening wysiłkowy jest konieczny do redukcji masy ciała, a następnie do utrzymania zredukowanej masy ciała. Minimalne wytyczne dotyczące

aerobowej aktywności fizycznej (150 minut umiarkowanej lub 75 minut intensywnej aktywności fizycznej tygodniowo) wpływają korzystnie na układ sercowo-naczyniowy, ale są niewystarczające bez dodatkowego ograniczenia w spożyciu pokarmów do redukcji masy ciała. Musimy również pamiętać, iż jak podaje Thorogood i wsp. izolowana aktywność fizyczna bez redukcji diety wpływa korzystnie na ciśnienie krwi i metabolizm węglowodanów. Biorąc pod uwagę, iż te czynniki ryzyka są kluczowymi oprócz otyłości dla rozwoju raka endometrium, promowanie zdrowego stylu życia opartego na umiarkowanej aktywności fizycznej wydaje się całkowicie uzasadnione [81].

## **12. Inne czynniki ryzyka raka endometrium**

PCOS (polycystic ovary syndrome) czyli zespół wielotorbielowatych jajników to dziś dość powszechne zaburzenie u kobiet zmagających się z wtórnym brakiem miesiączki, rzadkimi owulacjami, cechami hiperandrogenizmu czy niepłodnością. W jego przebiegu obserwujemy stan hiperandrogenemii, czyli zwiększonego poziomu we krwi hormonów męskich - androgenów. Owe nie fizjologicznie wysokie stężenia testosteronu, androstendionu, dehydroepiandrostendionu w organizmie kobiety ulegają aromatyzacji do przedstawicieli estrogenów [26]. Proces ten zachodzi w wielu tkankach, tj. jajnikach, nadnerczach, wątrobie, a także w tkance tłuszczowej, która u pacjentek z rozpoznaniem PCOS jest bardzo często nadmiernie rozwinięta. W efekcie opisanych zjawisk rozwija się stan względnego hiperestrogenizmu, który nierównoważony progesteronem z powodu zaburzeń owulacji może implikować patologiczne zmiany w endometrium [48]. Kolejnym niekorzystnym mechanizmem hormonalnym w przebiegu PCOS może być stan hiperprolaktynemii, która stymuluje nadnerczową produkcję androgenów. Warto zauważyć, że nierzadko w fenotypie pacjentek z omawianym syndromem można dostrzec cechy zespołu metabolicznego, a zatem

m.in. otyłość i zaburzenia gospodarki węglowodanowej, stanowiące wiodące czynniki narażenia [57].

Guzy aktywnie hormonalne, szczególnie te zaliczane do grupy nowotworów gonadalnych, to kolejne przykłady patologicznych źródeł endogennych estrogenów [15,35].

W przebiegu niedoczynności tarczycy na skutek zmniejszonej produkcji tyroksyny (T4) i trijodotyroniny (T3) w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego, dochodzi do nasilenia wydzielania TRH oraz TSH. TRH (TSH-releasing hormone) będący podwzgórzowym neurohormonem, poza stymulowaniem wydzielania tyreotropiny (TSH), zwiększa jednocześnie uwalnianie PRL, co odpowiada za występowanie hiperprolaktynemii w przebiegu pierwotnej niedoczynności tarczycy i jej negatywnych konsekwencji dla gospodarki hormonów płciowych [89,90].

Upośledzenie metabolizmu hormonów, prowadzące do ich dłuższego okresu półtrwania, większego stężenia i bardziej intensywnej ekspozycji tkanek na ich działanie, to zjawisko, które obserwowane jest w przebiegu niewydolności wątroby. Z punktu widzenia rozwoju raka endometrium, kumulacja estrogenów w przebiegu chorób wątroby, promuje jego hormonozależny szlak patofizjologiczny [1,13,72].

Dodatni wywiad w kierunku radioterapii, nie od dziś znany jest jako czynnik mogący wyzwać zmiany w materiale genetycznym zdolnych do podziału komórek i przyczyniać się do rozwoju zmian nowotworowych, stąd też wymieniany jest jako jeden z wielu czynników ryzyka nowotworów, w tym raka endometrium [91].

### **13.Potencjalne czynniki ochronne**

Terapie medyczne oparte na progestagenach przeciwdziałają proliferacyjnemu wpływowi estrogenów na endometrium. Dawno potwierdzono, iż doustne tabletki antykoncepcyjne zawierające gestageny, mają działanie ochronne na endometrium. Metaanaliza przeprowadzona na 36 badaniach epidemiologicznych wykazała, iż u pacjentek, które stosowały doustne tabletki antykoncepcyjne przez 5 lat, nastąpiło zmniejszenie ryzyka raka endometrium o 24% (RR-0.76; 95%CI 0.73-0.78 dla  $p=0,001$ ). Kluczowym faktem jest, iż efekt ten był stały i utrzymywał się przez ponad 30 lat [2]. Stwierdzono także, że stosowanie wkładek wewnątrzmacicznych, w tym tych także niehormonalnych ma działanie ochronne. Wykazano, iż stosowanie IUD wiąże się z 19% spadkiem ryzyka raka endometrium, w porównaniu do pacjentek, które nigdy nie stosowały IUD. Ponadto wykazano w badaniach, iż ryzyko to zmniejszało się w zależności od długości stosowania przez pacjentki wkładek wewnątrzmacicznych i w przypadku używania ich przez 10 lat iloraz szans wynosił -0.61; 95%CI-0.52-0.71), co wskazuje na IUD jako znaczący czynnik ochronny [2].

Metformina jest lekiem chemoprewencyjnym, który zwiększa wrażliwość na insulinę i aktywuje szlak AMPK, przeciwdziałając w ten sposób szlakowi PI3K/AKT/mTOR, który promuje proliferację endometrium [92]. Wydaje się, iż stosowanie metforminy do poprawy insulinowrażliwości zmniejsza ryzyko zachorowania na raka endometrium [48,93–94].

## ***II. Cele pracy***

### **Cel główny**

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

### **Cele szczegółowe**

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.

### ***III. Materiał i metody***

#### **1. Materiał**

Początkowo do badań zakwalifikowano 138 pacjentek z nieprawidłowymi krwawieniami z jamy macicy. Nie wszystkie pacjentki spełniły kryterium włączenia do badania. Ostatecznie materiał kliniczny stanowiły 127 pacjentki, które były diagnozowane lub przyszły na planowe operacje po odbytej uprzednio diagnostyce ambulatoryjnej w Klinice Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej Dorosłych i Dziewcząt.

#### **2. Grupy pacjentek**

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

Do grupy kontrolnej włączono 62 pacjentki, które po przebytej diagnostyce w Klinice z powodu nieprawidłowych obrazów ultrasonograficznych i/lub krwawień pomenopauzalnych w badaniu histopatologicznym miały stwierdzone 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 pacjentki 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 zieloną indocjanową.

Ze względu na podział histologiczny raków błony śluzowej trzonu macicy wyodrębniono dwie podgrupy:

- I Typ raka endometrium, endometrioidalny
- II Typ raka endometrium, nieendometrioidalny

Dokonano również podziału pacjentek ze względu na wartości BMI na trzy grupy główne.

- n-14, normalna masa ciała 20,0 -25,0 kg/m<sup>2</sup>
- n-25, nadwaga – 25,0 – 30,0 kg/m<sup>2</sup>
- n-26, otyłość >30 kg/m<sup>2</sup>

Ze względu na WC (obwód talii):

- n-42, powyżej 100 cm
- n-23, poniżej 100 cm

Ze względu na WHR: wskaźnik talia /biodro

- n-38, powyżej 0,8
- n-27, poniżej 0,8

Następnie dokonano podziału wszystkich pacjentek na grupy w zależności od występowania lub braku pozostałych głównych czynników ryzyka raka endometrium nadciśnienia tętniczego

- n-24, prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego (skurczowe do 135 mmHg / rozkurczowe do 85 mmHg)
- n-41, z nadciśnieniem tętniczym (skurczowe  $\geq$  140 / rozkurczowe  $\geq$ 90)

cukrzycy typu 2

- n-40, zdiagnozowana i leczona cukrzyca typu 2
- n-25, brak cukrzycy typu 2

poziomu glikemii na czczo

- n-48, nieprawidłowa glikemia na czczo >110 mg%
- n-17, prawidłowa glikemia na czczo <110 mg%

statusu hormonalnego

- n-13, stan przedmenopauzalny
- n-52, stan pomenopauzalny

od występowania chorób tarczycy

- n-38, zdiagnozowane choroby tarczycy
- n-27, bez chorób tarczycy

od stosowania hormonalnej terapii zastępczej

- n-37, TAK
- n-28, NIE

U wszystkich pacjentek oznaczano stężenie waspiny czyli serpiny 12 w surowicy krwi. Dokonano analizy u wszystkich pacjentek materiału pooperacyjnego w postaci bloczków parafinowych. Sporządzono reprezentatywne preparaty szkiełkowe dla wszystkich pacjentek zarówno z grupy badanej jak i grupy kontrolnej.

U 30 pacjentek z rakiem endometrium porównano preparaty z wyskrobin z jamy macicy i preparaty pooperacyjne, w celu stwierdzenia różnic w ekspresji waspiny. U pacjentek z rozpoznaniem rakiem błony śluzowej trzonu macicy (n=65) po leczeniu operacyjnym dokonano szczegółowej analizy z uwzględnieniem stopnia zróżnicowania histopatologicznego nowotworu (grading) oraz stadium zaawansowania klinicznego nowotworu (staging).

Uwzględniając również stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu. Wszystkie pacjentki zostały poinformowane, że biorą udział w badaniu. Mogły zapoznać się z informacją dla pacjenta i zadawać nurtujące je pytania. Wszystkie zakwalifikowane pacjentki do badania wyraziły pisemną zgodę na udział w badaniu, którego treść została wcześniej zaakceptowana



przez Komisję Bioetyki Badań Naukowych przy Pomorskim Uniwersytecie Medycznym  
uchwała nr KB-0012/148/2020.

### 3. Metodyka

#### Ocena BMI

U każdej pacjentki włączonej do badania oceniano masę ciała i wzrost. Pomiar wzrostu odbywał się przy zastosowaniu stadiometru z dokładnością do 5mm. Pomiaru masy ciała dokonano używając wagi lekarskiej, dokładność pomiaru do 100 gram.

Korzystając z wzoru Queteleta wyliczono BMI.

$$BMI = \text{masa ciała [kg]} / \text{wzrost [m]}^2$$

Za pacjentki z nadwagą, zgodnie z wytycznymi WHO przyjęto kobiety z  $BMI > 25 \text{ kg/m}^2 < 30 \text{ kg/m}^2$ . Natomiast za pacjentki otyłe, zgodne z definicją WHO uznano, gdy  $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ . Przy użyciu miary krawieckiej pacjentki mierzono w okolicy talii i bioder. Na podstawie uzyskanych danych wyliczono obwód talii - WC oraz wskaźnik talia/biodro WHR - talia/biodro. Z wywiadu uzyskano informację o chorobach współtowarzyszących, które wprowadzono do bazy Excel, przygotowując bazę pod analizę statystyczną. Z badania wykluczono pacjentki z ostrymi stanami zapalnymi, z innymi nowotworami niż rak błony śluzowej trzonu macicy, pacjentki z kolagenozami, przewlekłą niewydolnością nerek i marskością wątroby. Ponadto wykluczono pacjentki leczone czynnikami biologicznymi i immunoterapią.

## Ocena histopatologiczna preparatów

Po przeprowadzonych badaniach histopatologicznych wyróżniono:

- grupa A - pacjentki z prawidłowym endometrium
- grupa B - pacjentki z rakiem błony śluzowej trzonu macicy

Z badania wykluczono pacjentki z rozrostami atypowymi i prostymi endometrium oraz z mięśniakami macicy.

U pacjentek z rakiem błony śluzowej trzonu macicy po leczeniu operacyjnym ustalono stopień zróżnicowania histopatologicznego nowotworu - grading, oraz stadium zaawansowania klinicznego - staging.

Posłużono się trzema stopniami dojrzałości nowotworu:

- G1 - nowotwór dobrze zróżnicowany, n=18
- G2 - nowotwór średnio zróżnicowany, n=32
- G3 - nowotwór nisko zróżnicowany, n=15

Ustalono również stadium zaawansowania klinicznego wg FIGO:

Ze względu na przydatność statystyczną dokonano konsolidacji podgrup:

- FIGO I oraz II - n=46
- FIGO III oraz IV - n=19

Dokonano również podziału według grubości naciekania mięśniówki:

- powierzchowne naciekanie mięśniówki: < 1/2 grubości, n=37
- głębokie naciekanie mięśniówki  $\geq$  1/2 grubości, n=28

Przerzuty do węzłów chłonnych

- TAK, n=19
- NIE, n=46

Przerzuty do LVSI (lymphovascular space invasion)

- TAK, n=39
- NIE, n=26

Obecność angioinwazji

- TAK, n=30
- NIE, n= 35

Badania histopatologiczne wykonane zostały w Zakładzie Genetyki i Patomorfologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego przez dr n.med. Aleksandrę Tołoczko-Grabarek. Barwienia immunohistochemiczne i zdjęcia spod mikroskopu zostały wykonane w Zakładzie Fizjologii PUM - dr n.med. Katarzyna Piotrowska.

### **Badania biochemiczne**

Zgodnie z uzyskaną zgodą Komisji Bioetycznej pobraną krew odwirowano i otrzymaną surowicę mrożono w pojemnikach typu Eppendorf, przechowywano w temp. -80 stopni C, aż do momentu wykonania oznaczeń biochemicznych.

## **Oznaczenie waspiny metodą immunoenzymatyczną ELISA przy pomocy aparatu Luminex**

Badania biochemiczne metodą immunoenzymatyczną przeprowadzono w Zakładzie Patologii Ogólnej PUM. Stężenie waspiny było oznaczane ilościowo w surowicy metoda multipleksowej fluorescencji (Luminex Corporation, Austin, TX, USA) przy użyciu komercyjnego panelu Bio Plex Pro RBM Human Metabloic Panel 2 (Biorad, Hercules, CA, USA). Pięćdziesiąt mikrolitrów roztworu kapsulek wychwytyjących przeciwciała dodano do każdego dołka płytki testowej, a płytka była przemywana dwukrotnie 100 mikrolitrami buforu do płukania. Dodano po 50 mikrolitrów buforu do każdej zaślepionej próby, standardu i próbek badanych, a następnie dokonano inkubacji płytki przez godzinę programując automatyczne mieszanie substancji. Następnie dokonano trzykrotnego mieszania substancji przy pomocy ręcznego magnesu. Koktajl przeciwciał wykrywających był dodany pipetą do każdego dołka, a płytkę zamknięto i inkubowano w temperaturze pokojowej przez 30 minut. Po przemyciu 50 mikrolitrami płuczającej mieszaniny, dodano streptawidynę i fikoerytrynę i inkubowano w ciemności przez 10 minut. Następnie płytka została odczytana i analizowana w analizatorze Luminex. Stężenie waspiny odczytano z krzywych porównując do krzywych wzorcowych i wyciągając medianę intensywności fluorescencji w funkcji stężenia waspiny.

## **Analiza immunohistochemiczna waspiny**

Odparafinowane skrawki jajników (grubości 3 mikrometrów) uwodniono i przeprowadzono odzyskiwanie epitopów termicznych w kuchence mikrofalowej w buforze do odzyskiwania roztworu pH=6 (DAKO, Denmark). Po schłodzeniu do temperatury pokojowej (RT), szkiełka inkubowano z 0.3 % roztworem wody utlenionej, następnie dwukrotnie przemywano PBS i dalej inkubowano z 2,5% surowicą końską (Vector Laboratories, USA). Po inkubacji z surowicą, szkiełka inkubowano z przeciwciałami pierwszorzędowymi króliczymi przeciwko ludzkiej waspinie przez jedną godzinę w RT. Po przemyciu w PBS reakcje immunologiczne uwidoczniło za pomocą ImmPRESS UNIVERSAL REAGENT i Vector Nova RED Substrate KIT FOR PEROXIDASE ( VECTOR LABORATORIES, USA) zgodnie z protokołem zamieszczonym przez producenta. Jako kontrolę negatywną w próbce zastąpiono pierwotne przeciwciało PBS. Pozytywne zabarwienie określono przez wizualną identyfikację żółtobrazowej pigmentacji w mikroskopie świetlnym. Obraz zebrano za pomocą odwróconego mikroskopu Olympus IX81 (Olympus, Niemcy) z kolorową kamerą i oprogramowaniem do przetwarzania obrazu CellSens (Olympus, Niemcy).

## **Analiza statystyczna**

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

Zmienne nie posiadają rozkładu normalnego, wyjątek stanowi zmienna wiek dla całej danej zbiorowości, której rozkład jest rozkładem normalnym ( $W=0.97863$ ,  $p=0.60221$ ). Z tego względu w analizie wykorzystano nieparametryczne metody badania zależności (współczynnik korelacji rang Spearmana) oraz nieparametryczne testy istotności. Do weryfikacji hipotezy, że rozkłady dwóch zmiennych pochodzą z tych samych populacji wykorzystano nieparametryczny test istotności U Mana–Whitneya dla prób niezależnych. Do weryfikacji hipotezy, że rozkłady więcej niż dwóch zmiennych pochodzą z tych samych populacji wykorzystano nieparametryczny test istotności Kruskala-Wallisa (np. ze względu na zaawansowanie kliniczne czy zróżnicowanie histopatologiczne). Za pomocą testów POST-HOC badano, które populacje różnią się między sobą.

Aby stwierdzić użyteczność badanej proteiny jako nowego markera diagnostycznego posłużono się wykreśleniem krzywej (ROC) oraz wyliczeniem powierzchni pod krzywą AUC w celu charakterystyki czułości i swoistości badanych parametrów. Do przeprowadzenia obrazowej analizy przeżycia wykorzystano krzywe Kaplana-Meiera, a do charakterystyki wpływu na czas wolny od choroby (DFS) oraz czas całkowitego przeżycia (OS) badanego nowego biomarkera - waspiny użyto testu log-rank. Dokonano także dwóch analiz: analizy jedno i wieloczynnikowej posługując się modelem regresji Coxa. W skład parametrów uwzględnionych do wieloczynnikowej analizy Coxa dobrano: wiek, staging, grading oraz

medianę, 75 percentyl oraz 95 percentyl nowego markera - waspiny (były to wartości przedoperacyjne). Za wskaźnik istotności statystycznej uznano wartość  $p < 0.05$ .

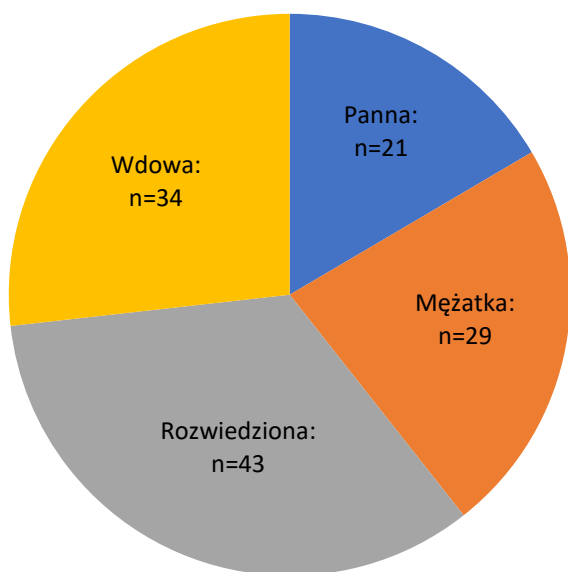


## ***IV. Wyniki badań***

### **1. Charakterystyka badanej grupy pacjentek (dane z wywiadu)**

Ryciny ukazują podział liczbowy oraz procentowy charakteryzujący badaną grupę pacjentek.

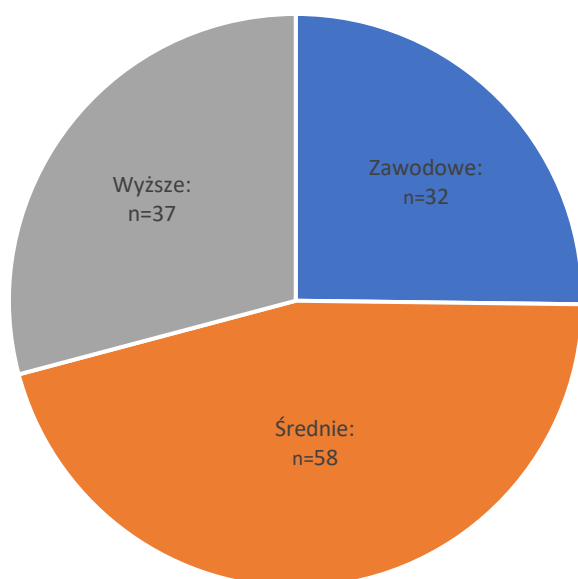
a) W zależności od stanu cywilnego



**Rycina 1 – Charakterystyka badanej grupy pacjentek w zależności od stanu cywilnego**

Największy odsetek pacjentek w całej populacji pacjentek zakwalifikowanych do badania stanowiły pacjentki o statusie rozwiedzionych (34%). Natomiast najmniejszy procent stanowiły pacjentki w stanie wolnym (17%).

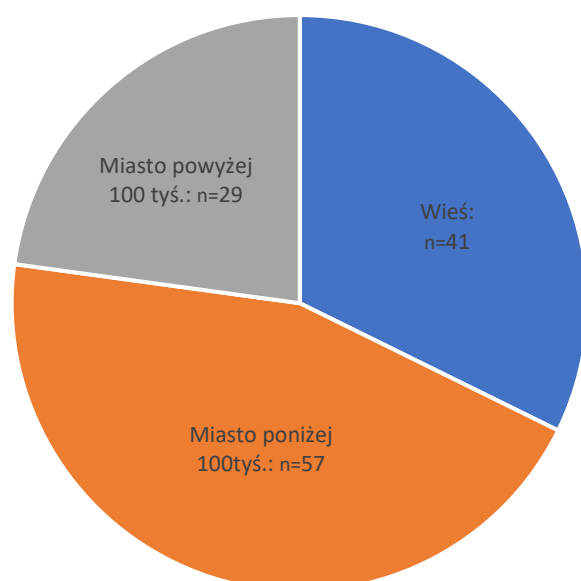
b) W zależności od wykształcenia



Rycina 2 – Charakterystyka badanej grupy pacjentek w zależności od wykształcenia

Wśród grupy pacjentek zakwalifikowanych do badań największy odsetek stanowią pacjentki z wykształceniem średnim (46%). Pacjentki z wykształceniem wyższym i zawodowym stanowiły podobny odsetek procentowy: odpowiednio 29% i 25%.

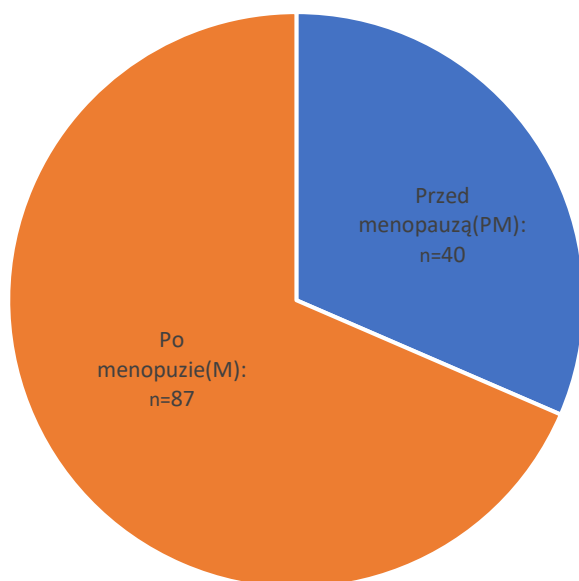
c) W zależności od miejsca zamieszkania



Rycina 3 – Charakterystyka badanej grupy pacjentek w zależności od miejsca zamieszkania

Najmniejszy odsetek pacjentek w populacji badanej stanowiły pacjentki z wielkomiejskich obszarów powyżej 100 tys. mieszkańców (23%). Natomiast najczęściej odnotowano pacjentek z małych miasteczek, bo aż 45%.

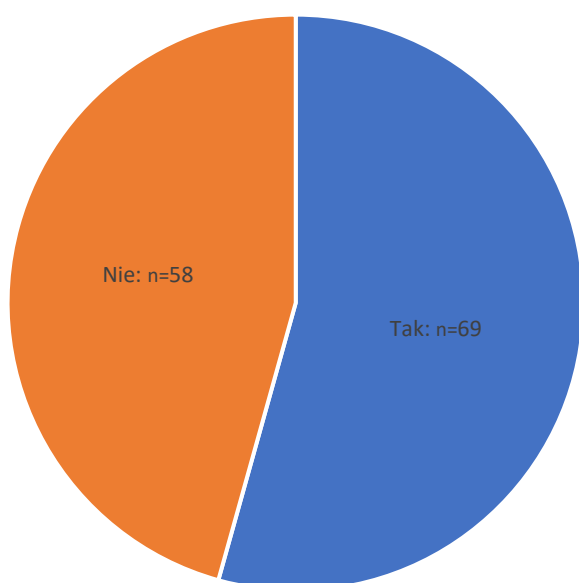
d) W zależności od statusu hormonalnego pacjentek



**Rycina 4 – Charakterystyka badanej grupy pacjentek w zależności od statusu hormonalnego pacjentek**

W badanej populacji pacjentek aż 69% stanowiły pacjentki po menopauzie, natomiast 31% pacjentki przed menopauzą.

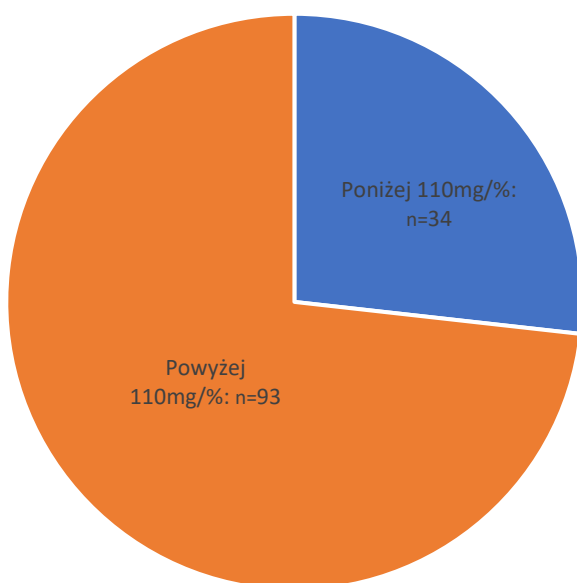
e) W zależności od nadciśnienia tętniczego



Rycina 5 – Charakterystyka badanej grupy pacjentek w zależności od nadciśnienia tętniczego

Porównywalny odsetek pacjentek zakwalifikowanych do badania stanowiły pacjentki z nadciśnieniem tętniczym (powyżej 140/90 mmHg) w stosunku do pacjentek bez nadciśnienia tętniczego. Odpowiednio stosunek procentowy 54% do 46%.

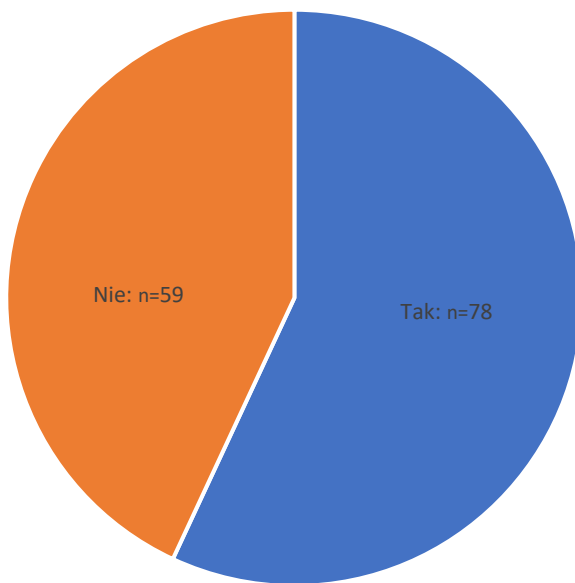
f) W zależności od poziomu glikemii na czczo



Rycina 6 – Charakterystyka badanej grupy pacjentek w zależności od poziomu glikemii naczczo

Zdecydowana większość pacjentek włączonych do badania (zarówno z grupy badanej jak i kontrolnej) miała poziom glikemii powyżej 110mg% na czczo. Odsetek procentowy pacjentek z glikemia powyżej 110 % stanowił 73%, a pacjentek z prawidłowym poziomem glikemii na czczo 27 %.

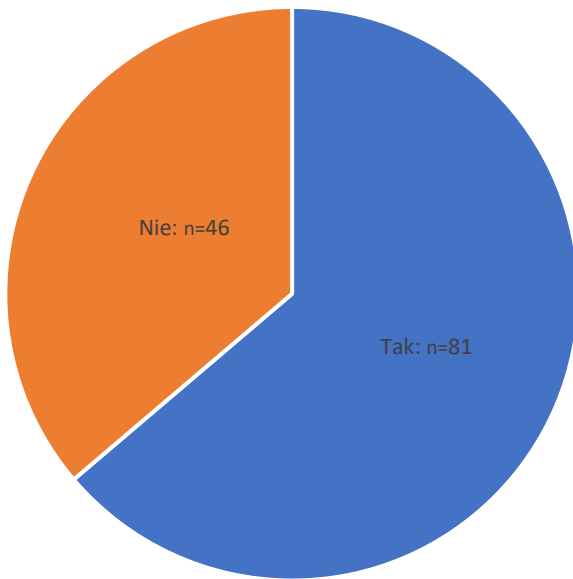
g) W zależności od występowania cukrzycy typu 2



**Rycina 7 – Charakterystyka badanej grupy pacjentek w zależności od występowania cukrzycy typu 2**

Pacjentki z cukrzycą typu 2 stanowią 57% populacji pacjentek zakwalifikowanych do badania.

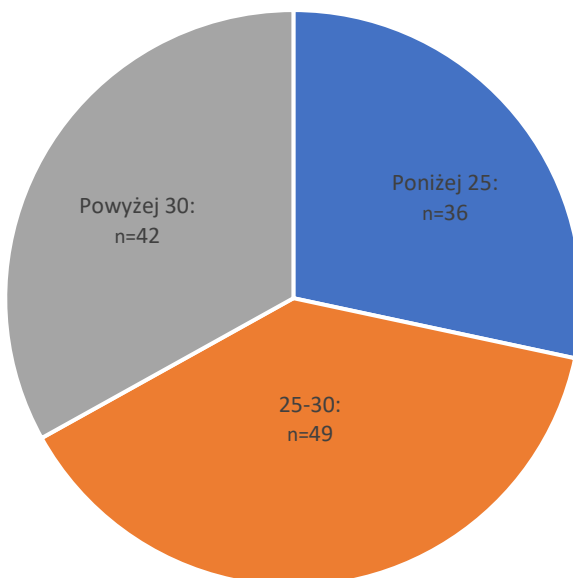
h) W zależności od występowania chorób tarczycy



Rycina 8 – Charakterystyka badanej grupy pacjentek w zależności od występowania chorób tarczycy

Pacjentki ze zdiagnozowanymi chorobami tarczycy (choroba Hashimoto, idiopatyczne zapalenie tarczycy, wole wieloguzkowe, choroba Graves Basedova) stanowiły aż 64% pacjentek, które brały udział w badaniu.

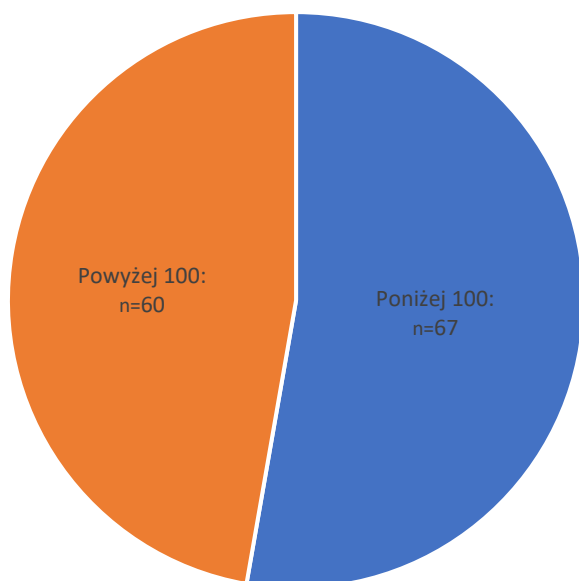
i) W zależności od BMI



Rycina 9 – Charakterystyka badanej grupy pacjentek w zależności od BMI

Odsetek procentowy poszczególnych zakresów BMI w badanej populacji przedstawiał się równomiernie. Zakwalifikowano do badania 28% pacjentek z BMI w granicach normy. Natomiast pacjentek z nadwagą 39% i 33% z otyłością (z BMI przekraczającym 30).

j) W zależności od obwodu talii



**Rycina 10 – Charakterystyka badanej grupy pacjentek w zależności od obwodu talii**

Porównywalny odsetek pacjentek zakwalifikowanych do badania stanowiły pacjentki z prawidłowym WC (poniżej 100) w stosunku do pacjentek z powiększonym obwodem talii do powyżej 100. Odpowiednio stosunek procentowy 53% do 47%.

## Wyniki badań

1. Największy odsetek pacjentek zakwalifikowanych do badania stanowiły pacjentki będące po rozwodzie.
2. Nie stwierdzono różnic w odsetku procentowym pacjentek w zależności od miejsca zamieszkania i wykształcenia.
3. W całej grupie badanej nie było różnic w ilości pacjentek z rozpoznany lub nie nadciśnieniem tętniczym i cukrzyca typu 2.
4. Nie było też różnic w ilości pacjentek w różnych zakresach BMI: z prawidłową masą ciała, nadwaga i otyłością oraz z obwodem talii później i powyżej 100 cm.
5. Wśród pacjentek zrekrutowanych do badania więcej było w okresie po menopauzalnym.



## 2. Charakterystyka badanej grupy pacjentek (dane z wywiadu) c.d.

Tabela 1 - Ocena odsetka rozpoznań histopatologicznych w zależności od stanu cywilnego pacjentek

Rozpoznanie	Panna		Mężatka		P	Rozwiedziona		Wdowa		P
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Rak endometrium	9	42.9	18	62.1	0.006	21	48.8	17	50.0	NS
Polipy endometrium	10	47.6	5	17.2	0.045	7	16.3	6	17.6	NS
Mięśniaki macicy	2	9.5	6	20.7	0.032	15	34.9	11	32.4	NS

W grupie pacjentek z rakiem endometrium 42.9% było stanu wolnego, natomiast w grupie z polipami endometrium i mięśniakami macicy ten odsetek wyglądał odpowiednio 47.6% raz 9.5%.

Mężatki stanowiły dla poszczególnych rozpoznania operacyjnych: 62.1%, 17.2%, 20.7%.

Stwierdzono tylko różnice istotne statystycznie u pacjentek z mięśniakami macicy w stosunku procentowym pomiędzy pannami, a mężatkami ( $p=0.032$ ) oraz u pacjentek z polipami endometrium pomiędzy tymi samymi badanymi cechami co powyżej ( $p=0.045$ ).

Największy odsetek pacjentek rozwiedzionych i wdów był w przypadku rozpoznania raka endometrium i wynosił odpowiednio: 48.8% i 50%.

**Tabela 2 - Ocena odsetka rozpoznań histopatologicznych w zależności od wykształcenia pacjentek**

Rozpoznanie	Zawodowe		Średnie		P	Wyższe		Średnie		P
	n	%	n	%		n	%	n	%	
<b>Rak endometrium</b>	15	46.9	30	51.7	NS	20	54.1	30	51.7	NS
<b>Polipy endometrium</b>	12	37.5	12	20.7	0.036	6	16.2	12	20.7	NS
<b>Mięśniaki macicy</b>	5	15.6	16	27.6	0.023	11	29.7	16	27.6	NS

Odsetek pacjentek z rakiem endometrium wynosi 46.9% dla grupy pacjentek z wykształceniem zawodowym, natomiast odsetek pacjentek z rakiem endometrium ze średnim i wyższym wykształceniem przedstawiał się następująco 51.7%, 54.1%. Tylko w grupie badanej pacjentek z rakiem endometrium nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pod względem wykształcenia. Stwierdzono istotne różnice statystyczne porównując odsetki pacjentek uwzględniając poziom wykształcenia wśród pacjentek z polipami endometrium i mięśniakami macicy.

**Tabela 3 - Ocena odsetka rozpoznań histopatologicznych w zależności od miejsca zamieszkania pacjentek**

Rozpoznanie	Wieś		Miasto poniżej 100tyś.		P	Miasto powyżej 100 tyś.		Miasto poniżej 100tyś.		P
	n	%	n	%		n	%	n	%	
<b>Rak endometrium</b>	21	51.2	25	43.9	NS	19	65.5	25	43.9	NS
<b>Polipy endometrium</b>	9	22.0	15	26.3	0.031	6	20.7	15	26.3	0.035
<b>Mięśniaki macicy</b>	11	26.8	17	29.8	0.042	4	13.8	17	29.8	0.038

Procentowy odsetek pacjentek z rakiem endometrium był zbliżony u pacjentek zamieszkujących wieś oraz małe miasta (51.2%, 43.9%), podobnie pomiędzy małymi miastami, a miastami powyżej 100 tys. mieszkańców, odsetek procentowy w grupie raków endometrium nie wykazywał różnic istotnych statystycznie. W grupie pacjentek z łagodnymi zmianami, zarówno u pacjentek z polipami endometrium jak i mięśniakami macicy były różnice istotne statystycznie nie tylko pomiędzy mieszkankami wsi i małego miasta, ale także małego miasta

i miasta powyżej 100 tys. mieszkańców, odpowiednio poziomy istotności statystycznej wynosiły ( $p=0.031$ ,  $p=0.035$ ) dla podgrupy pacjentek z polipami endometrium oraz ( $p=0.042$ ,  $p=0.038$ ) dla podgrupy pacjentek z mięśniakami macicy.

**Tabela 4 - Ocena odsetka rozpoznań histopatologicznych w zależności od statusu hormonalnego pacjentek**

Rozpoznanie	Przed menopauzą (PM)		Po menopauzie (M)		P
	n	%	n	%	
<b>Rak endometrium</b>	13	32.5	52	59.8	0.031
<b>Polipy endometrium</b>	13	32.5	17	19.5	0.048
<b>Mięśniaki macicy</b>	14	35.0	18	79.3	NS

W grupie pacjentek zarówno z rakami endometrium jak i z polipami endometrium stwierdzono różnice istotne statystycznie pomiędzy odsetkiem procentowym pacjentek przed menopauzą w stosunku do tych po menopauzie. W grupie badanej stosunek procentowy wynosił: 32.5% i 59.8%. W grupie kontrolnej pacjentek z polipami endometrium również stwierdzono istotne różnice w odsetku procentowym: dla pacjentek przedmenopauzalnych 32.5% w stosunku do pacjentek po menopauzie 19.5% ( $p=0.048$ ).

**Tabela 5 - Ocena odsetka rozpoznań histopatologicznych w zależności od nadciśnienia tętniczego**

Rozpoznanie	Tak		Nie		P
	n	%	n	%	
<b>Rak endometrium</b>	41	60.3	24	40.7	0.033
<b>Polipy endometrium</b>	12	17.6	18	30.5	0.046
<b>Mięśniaki macicy</b>	15	22.1	17	28.8	NS

Rozpatrując jak kształtował się odsetek poszczególnych rozpoznań histopatologicznych u pacjentek w zależności od występowania lub braku nadciśnienia tętniczego. W grupie badanej pacjentek z rakiem endometrium stwierdzono różnice w odsetku procentowym pacjentek ze

zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym w stosunku do pacjentek bez nadciśnienia tętniczego ( $p=0.033$ ). W grupie kontrolnej u pacjentek z polipami endometrium również stwierdzono różnice w odsetku pacjentek bez nadciśnienia do pacjentek z nadciśnieniem tętniczym i wynosił on: 30.5% do 17.6%.

**Tabela 6 - Ocena odsetka rozpoznań histopatologicznych w zależności od występowania cukrzycy typu 2**

Rozpoznanie	Tak		Nie		P
	n	%	n	%	
<b>Rak endometrium</b>	40	51.4	25	51.0	NS
<b>Polipy endometrium</b>	19	24.3	11	22.5	NS
<b>Mięśniaki macicy</b>	19	24.3	13	26.5	NS

W grupie badanej odsetek procentowy pacjentek z cukrzycą typu 2 i bez niej był zbliżony. W grupie badanej z rakiem endometrium wynosił 51.4% dla pacjentek z rozpoznaną cukrzycą typu 2, natomiast dla pacjentek bez cukrzycy typu 2 - 51%. Nie stwierdzono również różnic istotnych statystycznie w występowaniu cukrzycy u pacjentek z grupy kontrolnej. Odsetek pacjentek z polipami endometrium i mięśniakami macicy z cukrzycą typu 2 wynosił dla jednej i drugiej grupy po 24.3%.

**Tabela 7 - Ocena odsetka rozpoznań histopatologicznych w zależności od występowania chorób tarczycy**

Rozpoznanie	Tak		Nie		P
	n	%	n	%	
<b>Rak endometrium</b>	38	46.9	27	64.2	0.042
<b>Polipy endometrium</b>	22	27.2	8	19.0	0.009
<b>Mięśniaki macicy</b>	21	25.9	9	16.8	0.012

We wszystkich rozpatrywanych grupach pacjentek, czyli w grupie badanej i kontrolnej stwierdzono różnice istotne statystycznie w występowaniu chorób tarczycy. W grupie badanej

pacjentek z rakami endometrium większy odsetek był pacjentek bez towarzyszących chorób tarczycy i przedstawiało się to następująco: 64.2% do 46.9% ( $p=0.042$ ). Natomiast u pacjentek z grupy kontrolnej większy odsetek stanowiły pacjentki z chorobami tarczycy: 27.2% dla pacjentek z polipami endometrium i 25.9% z mięśniakami macicy w stosunku do pacjentek bez towarzyszących chorób tarczycy: 19% i 16.8%.

**Tabela 8 - Ocena odsetka rozpoznań histopatologicznych w zależności od BMI**

Rozpoznanie	Poniżej 25		25-30		P	Powyżej 30		25-30		P
	n	%	n	%		n	%	n	%	
<b>Rak endometrium</b>	14	38.9	25	51.0	0.031	26	61,9	25	51.0	NS
<b>Polipy endometrium</b>	10	27.8	10	20.4	NS	10	23,8	10	20.4	NS
<b>Mięśniaki macicy</b>	12	33.3	14	29.6	NS	6	14,3	14	29.6	0.024

Procentowy odsetek pacjentek z grupy kontrolnej z polipami endometrium był podobny w każdym zakresie współczynnika BMI i wynosił odpowiednio: dla pacjentek z prawidłową masą ciała 27.8%, dla pacjentek z nadwagą 20.4% i u pacjentek z otyłością 23.8% pacjentek z mięśniakami macicy był najniższy odsetek pacjentek z otyłością, tylko 14.3%. Natomiast w grupie badanej pacjentek z rakiem endometrium najniższy odsetek pacjentek był z normalną masą ciała, w stosunku do pacjentek z nadwagą ( $p=0.031$ ).

**Tabela 9 - Ocena odsetka rozpoznań histopatologicznych w zależności od WC**

Rozpoznanie	Poniżej 100		Powyżej 100		P
	n	%	n	%	
<b>Rak endometrium</b>	23	34.3	42	70.0	0.006
<b>Polipy endometrium</b>	24	35.8	8	13.3	0.103
<b>Mięśniaki macicy</b>	20	29.9	10	16.7	0.018

Rozpatrując jak kształtował się odsetek pacjentek z obwodem talii poniżej 100 i powyżej wśród poszczególnych rozpoznań histopatologicznych stwierdzono istotne różnice statystyczne w każdej z przedstawionych grup. W grupie badanej pacjentek z rakiem endometrium stwierdzono różnice w odsetku procentowym pacjentek mając WC poniżej 100 w stosunku do pacjentek z WC powyżej 100 ( $p=0.006$ ).

W grupie kontrolnej z polipami endometrium i mięśniakami macicy odsetki procentowe były wyższe dla pacjentek z WC poniżej 100 i wynosiły odpowiednio: 35.8% i 29.9%.

## Wyniki badań

1. Największy odsetek pacjentek rozwiedzionych i wdów było w przypadku rozpoznania raka endometrium i wynosił odpowiednio: 48.8% i 50.2%.
2. Odsetek pacjentek z rakiem endometrium wynosi 46.9% dla grupy pacjentek z wykształceniem zawodowym, natomiast odsetek pacjentek z rakiem endometrium ze średnim i wyższym wykształceniem przedstawiał się następująco 51.7%, 54.1%.
3. Procentowy odsetek pacjentek z rakiem endometrium był zbliżony u pacjentek zamieszkujących wieś oraz małe miasta (51.2%; 43.9%),
4. W grupie pacjentek zarówno z rakami endometrium jak i z polipami endometrium stwierdzono różnice istotne statystycznie pomiędzy odsetkiem procentowym pacjentek przed menopauza w stosunku do tych po menopauzie.
5. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w występowaniu cukrzycy typu 2 u pacjentek z grupy badanej i grupy kontrolnej.
6. W grupie badanej pacjentek z rakiem endometrium stwierdzono różnice w odsetku procentowym pacjentek ze zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym w stosunku do pacjentek bez nadciśnienia tętniczego ( $p=0.033$ ).
7. We wszystkich rozpatrywanych grupach pacjentek, czyli w grupie badanej i kontrolnej stwierdzono różnice istotne statystycznie w występowaniu chorób tarczycy.
8. W grupie badanej pacjentek z rakiem endometrium najniższy odsetek pacjentek był z normalna masa ciała, w stosunku do pacjentek z nadwaga ( $p=0.031$ ).
9. W grupie pacjentek z rakiem endometrium stwierdzono różnice w odsetku procentowym pacjentek mając WC poniżej 100 w stosunku do pacjentek z WC powyżej 100 ( $p=0.006$ ).

### 3. Ocena stężenia waspiny w surowicy krwi w zależności od czynników ryzyka raka endometrium.

Tabela 10 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek z prawidłową masą ciała w stosunku do pacjentek z nadwagą

Parametry statystyczne	Waspina [ ng/ml]		P
	BMI<25	BMI 25-30	
Wartość średnia	2.9	3.7	
Zakres wartości	0.3-3.3	0.8-5.6	
Mediana	2.8	3.5	0.038
Zakres ufności	1.8-3.7	1.9-3.2	
Odchylenie standardowe	0.2	0.4	

Średnie stężenie waspiny w surowicy krwi u pacjentek z prawidłową masą ciała wynosiło 2.9 ng/ml i było istotnie statystycznie niższe od stężenia pacjentek z nadwagą -3.7 ng/ml.

Poziom istotności statystycznej wynosił  $p=0.038$

Tabela 11 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek z nadwagą i otyłością

Parametry statystyczne	Waspina [ ng/ml]		P
	BMI 25-30	BMI>30	
Wartość średnia	3.7	5.8	
Zakres wartości	0.8-5.6	3.3-6.6	
Mediana	3.5	5.2	0.012
Zakres ufności	1.9-3.2	3.6-5.9	
Odchylenie standardowe	0.4	0.6	

W tabeli 11 przedstawiono wartości średnie waspiny w surowicy krwi u pacjentek z nadwagą i otyłością. Wykazano istotne różnice w stężeniach pomiędzy tymi dwoma grupami( $p=0.012$ ). Surowicza wartość średnia dla pacjentek z nadwagą wynosiła 3.7 ng/ml i była niższa od średnich surowicznych stężeń waspiny u pacjentek z otyłością - 5.8 ng/ml.



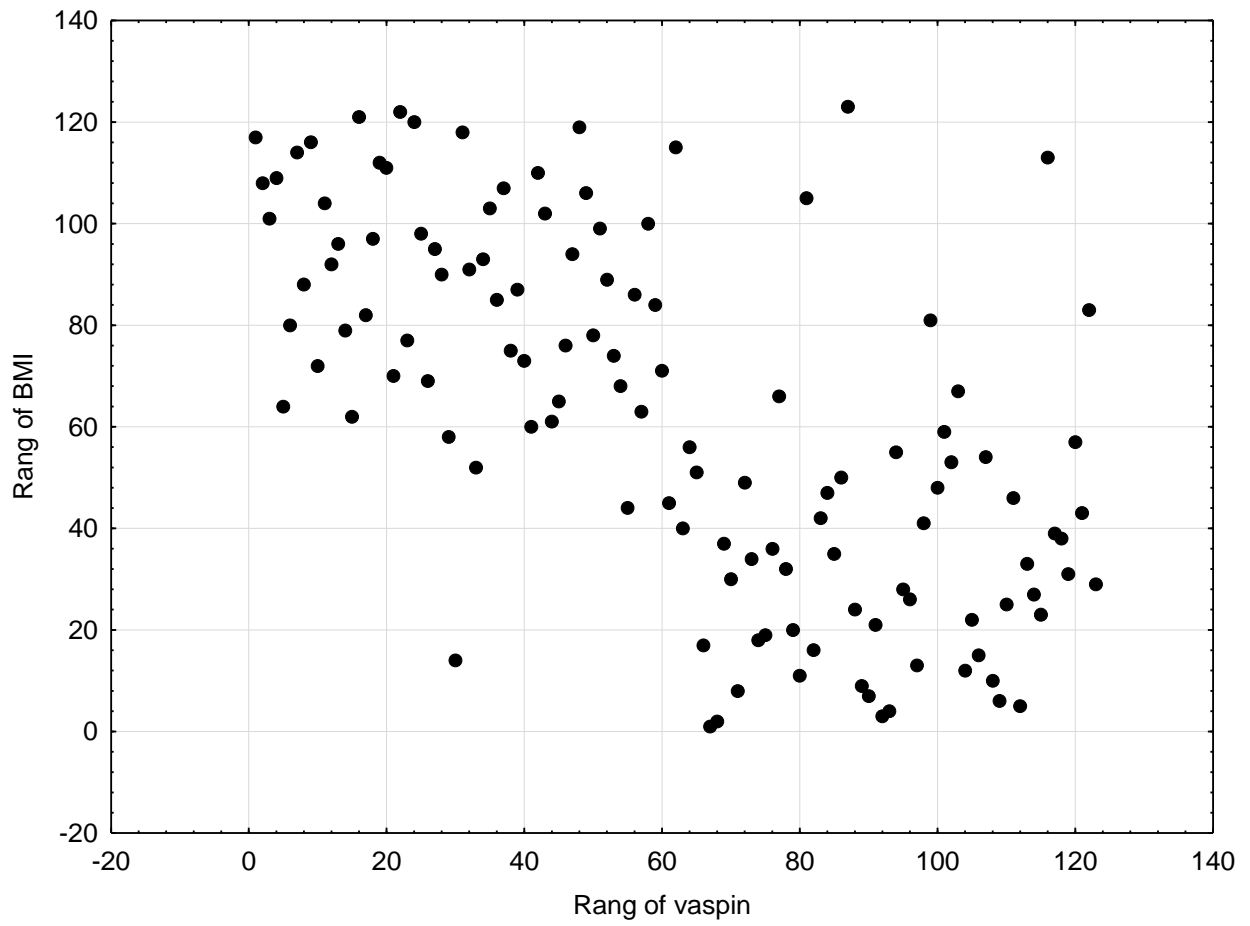
**Tabela 12 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek z prawidłową masą ciała i otyłością**

Parametry statystyczne	Waspina [ ng/ml]		P
	BMI<25	BMI>30	
Wartość średnia	2.9	5.8	
Zakres wartości	0.3-3.3	3.3-6.6	
Mediana	2.8	5.2	0.004
Zakres ufności	1.8-3.7	3.6-5.9	
Odchylenie standardowe	0.2	0.6	

Średnie stężenie waspiny w surowicy krwi u pacjentek z prawidłową masą ciała wynosiło 2.9 ng/ml i było istotnie statystycznie niższe od stężenia pacjentek z otyłością, gdzie średnie stężenie wynosiło - 5.8 ng/ml. Różnica pomiędzy surowiczymi stężeniami wynosiła  $p=0.004$ .

**Tabela 13 - Korelacja stężenia surowiczego waspiny ze wskaźnikiem BMI**

	Waspina
Waspina	1
BMI	0,65777



Ponieważ rozkład BMI jest bardzo silnie asymetryczny, posłużono się do wyliczenia zależności pomiędzy BMI, a waspiną korelacją Spearman'a. Stwierdzono silną zależność pomiędzy BMI, a stężeniem surowiczym waspiny  $r=0.658$ .

**Tabela 14 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek w zależności od WC**

Parametry statystyczne	Waspina [ ng/ml]		P
	WC<100	WC>100	
Wartość średnia	3.9	5.4	
Zakres wartości	0.7-4.9	0.3-6.1	
Mediana	3.5	5.5	0.022
Zakres ufności	2.4-4.1	2.8-4.2	
Odchylenie standardowe	0.3	0.4	

W tabeli 14 przedstawiono wartości średnie waspiny w surowicy krwi u pacjentek w zależności od obwodu talii. Stwierdzono istotne różnice w stężeniach pomiędzy pacjentkami z obwodem talii poniżej i powyżej 100 cm ( $p=0.022$ ).

Średnia wartość surowicznych stężeń waspiny u pacjentek z obwodem talii poniżej 100cm wynosiła 3.9 ng/ml, natomiast u pacjentek z obwodem talii powyżej 100 cm wynosiła 5.4 ng/ml.

**Tabela 15 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek w zależności od występowania nadciśnienia tętniczego**

Parametry statystyczne	Waspina [ ng/ml]		P
	Tak	Nie	
Wartość średnia	3.6	3.9	
Zakres wartości	0.3-6.6	0.5-6.4	
Mediana	3.7	4.1	NS
Zakres ufności	3.1-3.8	3.7-4.2	
Odchylenie standardowe	0.5	0.3	

Średnie stężenie waspiny w surowicy krwi u pacjentek z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym wynosiło 3.6 ng/ml, natomiast w grupie pacjentek z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, nie leczonych z tego powodu wynosiło 3.9 ng/ml. Pomiędzy tymi dwoma grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w stężeniach surowicznych waspiny.

**Tabela 16 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek w zależności od występowania cukrzycy typu II.**

Parametry statystyczne	Waspina [ ng/ml]		P
	Tak	Nie	
Wartość średnia	4.9	4.2	
Zakres wartości	0.3-5.9	0.4-6.6	
Mediana	5.0	5.1	NS
Zakres ufności	2.1-5.1	2.7-4.8	
Odchylenie standardowe	0.4	0.3	

W tabeli 16 przedstawiono wartości średnie waspiny w surowicy krwi u pacjentek w zależności od występowania cukrzycy typu 2. W badaniach wykazano brak istotnych statystycznie różnic u pacjentek z rozpoznaną cukrzycą typu 2, w stosunku do pacjentek bez tej przewlekłej choroby.

Średnia wartość surowicznych stężeń waspiny u pacjentek z cukrzycą typu 2 wynosiła 4.9 ng/ml, natomiast u pacjentek bez cukrzycy typu 2 wynosiła 4.2 ng/ml.

## Wyniki badań

1. 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. Stwierdzono istotnie statystycznie większe stężenia waspiny u pacjentek z obwodem talii powyżej 100 cm w stosunku do średnich surowicznych stężeń waspiny u pacjentek z obwodem talii poniżej 100 cm. ( $p=0.022$ ).
3. Wykazano brak różnic istotnych statystycznie w stężeniach waspiny u pacjentek z nadciśnieniem tętniczym w stosunku do pacjentek z prawidłowymi parametrami ciśnienia tętniczego.
4. Wykazano brak różnic istotnych statystycznie w stężeniach waspiny u pacjentek z cukrzycą typu 2 w stosunku do pacjentek bez cukrzycy typu 2.

#### 4. Ocena stężenia waspiny w surowicy krwi w zależności od rozpoznania histopatologicznego.

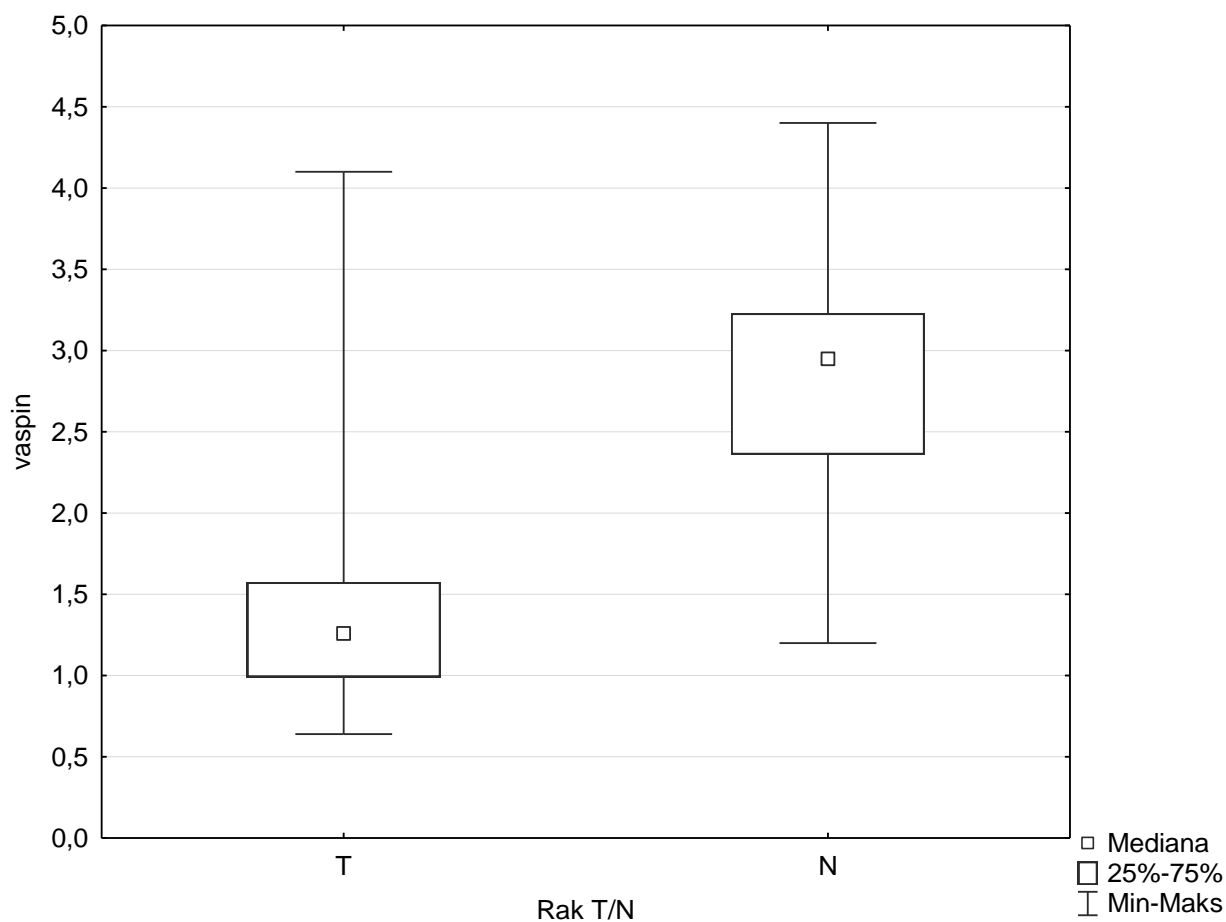
Tabela 17 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek z grupy badanej i grupy kontrolnej

Parametry statystyczne	Waspina [ ng/ml]		P
	Rak endometrium	Grupa kontrolna	
Wartość średnia	1.2	4.3	0.001
Zakres wartości	1.3-2.9	0.7-6.6	
Mediana	1.3	3.1	
Zakres ufności	0.8-1.9	2.8-3.8	
Odchylenie standardowe	0.1	0.3	

W tabeli 17 dokonano zestawienia średnich surowiczych stężeń waspiny u pacjentek z rakiem endometrium ze średnimi surowiczymi stężeniami waspiny u pacjentek z grupy kontrolnej.

Wykazano, że średnie surowicze stężenie waspiny u pacjentek z grupy kontrolnej wynosiło 4.3 ng/ml wraz z zakresem wartości od 0.7-6.6 ng/ml, natomiast średnie wartości w surowicy krwi pacjentek z grupy badanej wynosiły 1.2 ng/ml, wraz z zakresem wartości od 1.3 ng/ml do 2.9 ng/ml.

Stwierdzono istotnie statystycznie większe stężenia waspiny w surowicy krwi pacjentek z rakiem endometrium w porównaniu do grupy kontrolnej  $p=0.001$ .



Rycina 11 - Graficzne przedstawienie mediany stężeń waspiny w grupie badanej i grupie kontrolnej

Tabela 18 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek z rakami endometrium i pacjentek z polipami endometrium

Parametry statystyczne	Waspina [ ng/ml]		P
	Rak endometrium	Polipy endometrium	
Wartość średnia	1.2	4.4	
Zakres wartości	0.3-2.9	0.9-6.2	
Mediana	1.3	5.1	0.016
Zakres ufności	0.8-1.9	4.6-6.1	
Odchylenie standardowe	0.1	0.7	

W tabeli 18 przedstawiono wyniki badań surowiczych stężeń waspiny u 65 pacjentek z rakiem endometrium w stosunku do surowiczych stężeń waspiny u 30 pacjentek z polipami endometrium. Średnie surowicze stężenie waspiny u pacjentek z rakiem endometrium wynosiło 1.2 ng/ml wraz z zakresem wartości od 0.3 do 2.9 ng/ml, natomiast średnie surowicze stężenie

waspiny u pacjentek z polipami endometrium wynosiło 4.4 ng/ml wraz z zakresem wartości 0.9-6.2 ng/ml.

Wykazano istotne statystycznie większe stężenie waspiny w surowicy krwi u pacjentek z rakiem endometrium w stosunku do surowiczych stężeń waspiny u pacjentek z polipami endometrium przy  $p=0.016$ .

**Tabela 19 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek z rakami endometrium i mięśniakami macicy**

Parametry statystyczne	Waspina [ ng/ml]		P
	Rak endometrium	Mięśniaki macicy	
Wartość średnia	1.2	4.5	0.028
Zakres wartości	0.3-2.9	0.8-5.9	
Mediana	1.3	3.3	
Zakres ufności	0.8-1.9	3.2-5.2	
Odchylenie standardowe	0.1	0.6	

Wykazano w tabeli 19, że średnie surowicze stężenie waspiny u pacjentek z grupy raków endometrium, wynosiło 1.2 ng/ml wraz z zakresem wartości 0.3-2.9 ng/ml. Rozpatrując grupę pacjentek z mięśniakami macicy, surowicze stężenie waspiny wynosiło 4.5 ng/ml wraz z zakresem wartości 0.8-5.9 ng/ml.

Stwierdzono istotnie statystycznie większe surowicze stężenia waspiny u pacjentek z rakiem endometrium w porównaniu do surowiczych stężeń waspiny z mięśniakami macicy. Poziom istotności statystycznej wyniósł  $p=0.028$ .

**Tabela 20 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek z polipami endometrium i mięśniakami macicy**

Parametry statystyczne	Waspina [ ng/ml]		P
	Mięśniaki macicy	Polipy endometrium	
Wartość średnia	4.5	4.4	NS
Zakres wartości	0.8-5.9	0.9-6.2	
Mediana	3.3	5.1	
Zakres ufności	3.2-5.2	4.6-6.1	
Odchylenie standardowe	0.6	0.7	



W tabeli 20 zawarto wyniki oznaczeń surowicznych stężeń waspiny u 30 pacjentek z polipami endometrium w stosunku do surowicznych stężeń waspiny u 32 pacjentek z mięśniakami macicy. Średnie surowicze stężenie waspiny u pacjentek z polipami endometrium wynosiło 4.4 ng/ml wraz z zakresem wartości od 0.9 do 6.2 ng/ml, natomiast średnie surowicze stężenie waspiny u pacjentek z mięśniakami macicy wynosiło 4.5 ng/ml wraz z zakresem wartości 0.8-5.9 ng/ml. Wykazano brak różnic istotnych statystycznie w surowicznych stężeniach waspiny u pacjentek z mięśniakami macicy w stosunku do surowicznych stężeń waspiny u pacjentek z polipami endometrium.

## Wyniki badań

1. 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 ( $p=0.001$ ).
2. Wykazano istotnie statystycznie większe surowicze stężenia waspiny u pacjentek z grupy badanej z rakiem endometrium w stosunku do średnich surowiczych stężeń waspiny u pacjentek z polipami endometrium, a także z mięśniakami macicy. Odpowiednio  $p=0.016$ ,  $p=0.028$ .
3. Stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic w surowiczych stężeniach waspiny u pacjentek z polipami endometrium w stosunku do średnich surowiczych stężeń waspiny u pacjentek z mięśniakami macicy.

## 5. Ocena zależności w stężeniach surowiczych waspiny u pacjentek z rakiem endometrium w momencie pobrań

Tabela 21 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek z pobrań diagnostycznych oraz przed leczeniem operacyjnym

Parametry statystyczne	Waspina [ ng/ml]		P
	Biopsja endometrium, wyłyżeczkowanie jamy macicy, histeroskopia	Przed leczeniem operacyjnym	
Wartość średnia	1.7	1.1	NS
Zakres wartości	0.2-4.1	0.1-3.8	
Mediana	1.8	1.2	
Zakres ufności	1.2-2.0	0.7-1.6	
Odchylenie standardowe	0.2	0.1	

Rozpatrując średnie stężenia surowicze waspiny w momencie diagnostyki oraz 6-8 tygodni później przed leczeniem operacyjnym, nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w tych dwóch zależnych grupach. Średnie stężenie surowicze waspiny w momencie diagnostyki wynosiło 1.7 ng/ml wraz z zakresem wartości od 0.2 do 4.1 ng/ml, a przed leczeniem operacyjnym 1.1 ng/ml wraz z zakresem wartości od 0.1 do 3.8 ng/ml.

## **Wyniki badań**

1. Brak istotnych różnic w stężeniach surowiczych waspiny u pacjentek z rakiem endometrium w momencie diagnostyki i 6-8 tygodni później przed leczeniem operacyjnym.

## 6. Ocena surowiczego stężenia waspiny u pacjentek z rakiem endometrium w zależności od uznanych czynników rokowniczych

Tabela 22 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek w zależności od zaawansowania klinicznego raka endometrium

Parametry statystyczne	Waspina [ ng/ml]		P
	FIGO I, II	FIGO III, IV	
Wartość średnia	1.6	0.7	0.041
Zakres wartości	0.4-3.8	0.1-2.6	
Mediana	1.5	1.0	
Zakres ufności	1.3-2.2	0.5-1.2	
Odchylenie standardowe	0.2	0.1	

W tabeli 22 zawarto wyniki oznaczeń surowicznych stężeń waspiny u 46 pacjentek z niskim zaawansowaniem nowotworu (FIGO I, II) w stosunku do surowicznych stężeń waspiny u 19 pacjentek z wysokim zaawansowaniem nowotworu (FIGO III,IV). Średnie surowicze stężenie waspiny u pacjentek z FIGO I,II wynosiło 1.6 ng/ml wraz z zakresem wartości od 0.4 do 3.8 ng/ml, natomiast średnie surowicze stężenie waspiny u pacjentek z FIGO III,IV wynosiło 0.7 ng/ml wraz z zakresem wartości od 0.1 do 2.6 ng/ml.

Stwierdzono istotne statystycznie różnice w surowicznych stężeniach waspiny u pacjentek z niskim i wysokim zaawansowaniem nowotworu przy  $p=0.041$ .

**Tabela 23 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek w zależności od zróżnicowania histopatologicznego raka endometrium: G1 versus G2**

Parametry statystyczne	Waspina [ ng/ml]		P
	G1	G2	
Wartość średnia	2.2	1.5	NS
Zakres wartości	1.0-3.8	0.8-3.3	
Mediana	2.0	1.6	
Zakres ufności	1.9-2.8	1.3-2.2	
Odchylenie standardowe	0.3	0.2	

Przedstawiono w tabeli 23, że średnie surowicze stężenie waspiny u pacjentek z dobrze zróżnicowanym nowotworem wynosiło 2.2 ng/ml wraz z zakresem wartości 1.0-3.8 ng/ml, natomiast średnie surowicze stężenie waspiny u pacjentek z średnio zróżnicowanym nowotworem wynosiło 1.5 ng/ml wraz z zakresem wartości 0.8-3.3 ng/ml.

W analizie statystycznej wykazano brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy surowiczymi średnimi stężeniami waspiny u pacjentek z dobrym zróżnicowaniem nowotworu G1 w stosunku do średniego surowiczego stężenia waspiny u pacjentek ze średnio zróżnicowanym nowotworem.

**Tabela 24 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek w zależności od zróżnicowania histopatologicznego raka endometrium: G2 versus G3**

Parametry statystyczne	Waspina [ ng/ml]		P
	G2	G3	
Wartość średnia	1.5	0.9	NS
Zakres wartości	0.8-3.3	0.1-2.5	
Mediana	1.6	1.1	
Zakres ufności	1.3-2.2	0.6-1.4	
Odchylenie standardowe	0.2	0.1	

W tabeli 24 zawarto wyniki oznaczeń surowicznych stężeń waspiny u 32 pacjentek ze średnim zróżnicowaniem histopatologicznym nowotworu (G2) w stosunku do surowicznych stężeń waspiny u 15 pacjentek z niskim zróżnicowaniem histopatologicznym nowotworu (G3). Średnie surowicze stężenie waspiny u pacjentek z G2 wynosiło 1.5 ng/ml wraz z zakresem

wartości od 0.8 do 3.3 ng/ml, natomiast średnie surowicze stężenie waspiny u pacjentek z G3 wynosiło 0.9 ng/ml wraz z zakresem wartości od 0.1 do 2.5 ng/ml.

Stwierdzono brak różnic istotnych statystycznie w surowiczych stężeniach waspiny u pacjentek ze średnim i niskim zróżnicowaniem histopatologicznym nowotworu.

**Tabela 25 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek w zależności od zróżnicowania histopatologicznego raka endometrium: G1 versus G3**

Parametry statystyczne	Waspina [ ng/ml]		P
	G1	G3	
Wartość średnia	2.2	0.9	0.049
Zakres wartości	1.0-3.8	0.1-2.5	
Mediana	2.0	1.1	
Zakres ufności	1.9-2.8	0.6-1.4	
Odchylenie standardowe	2.2	0.1	

Wykazano w tabeli 25, że średnie surowicze stężenie waspiny u pacjentek z grupy dobrze zróżnicowanego histopatologicznie raka endometrium, wynosiło 2.2 ng/ml wraz z zakresem wartości 1.0-3.8 ng/ml. Rozpatrując grupę pacjentek z grupy nisko zróżnicowanych histopatologicznie raków endometrium, surowicze stężenie waspiny wynosiło 0.9 ng/ml wraz z zakresem wartości 0.1-2.5 ng/ml.

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  $p=0.049$ .

**Tabela 26 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek w zależności od głębokości naciekania błony mięśniowej trzonu macicy**

Parametry statystyczne	Waspina [ ng/ml]		P
	Naciekanie powierzchniowe mięśniówki	Naciekanie głębokie mięśniówki	
Wartość średnia	2.4	1.8	NS
Zakres wartości	0.4-4.1	0.3-3.9	
Mediana	2.2	2.0	
Zakres ufności	1.9-2.6	1.3-2.6	
Odchylenie standardowe	0.4	0.2	

Rozpatrując średnie stężenia surowicze waspiny w zależności od głębokości naciekania mięśnia macicy stwierdzono, wartość średnią surowiczego stężenia waspiny u pacjentek z naciekaniami powierzchniowymi mięśniówki trzonu macicy na poziomie 2.4 ng/ml wraz zakresem wartości od 0.4 do 4.1 ng/ml, natomiast w przypadku głębokiego naciekania mięśnia trzonu macicy średnie surowicze stężenie waspiny wynosi 1.8 ng/ml wraz zakresem wartości od 0.3 do 3.9 ng/ml. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie u pacjentek z różną głębokością naciekania mięśnia trzonu macicy.

**Tabela 27 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek w zależności od naciekania przestrzeni limfatycznych**

Parametry statystyczne	Waspina [ ng/ml]		P
	Zajęcie przestrzeni LVSI	Brak zajęcia przestrzeni LVSI	
Wartość średnia	1.9	2.6	0.037
Zakres wartości	0.3-4.1	0.5-4.4	
Mediana	1.8	2.8	
Zakres ufności	1.6-3.0	1.9-2.9	
Odchylenie standardowe	0.3	0.5	

W tabeli 27 zawarto wyniki oznaczeń surowicznych stężeń waspiny u 39 z zajęciem przestrzeni limfatycznej u pacjentek z rakiem endometrium w stosunku do surowicznych stężeń waspiny u 26 pacjentek bez zajęcia przestrzeni limfatycznej u pacjentek z rakiem endometrium. Średnie surowicze stężenie waspiny przy zajętej LVSI u pacjentek z rakiem endometrium wyniosło



1.9 ng/ml wraz z zakresem wartości od 0.3 do 4.1 ng/ml, natomiast średnie surowicze stężenie waspiny u pacjentek bez zajętych przestrzeni limfatycznych wynosiło 2.6 ng/ml wraz z zakresem wartości od 0.5 do 4.4 ng/ml. 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  $p=0.037$ .

**Tabela 28 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek w zależności od występowania angioinwazji**

Parametry statystyczne	Waspina [ ng/ml]		P
	Angioinwazja obecna	Brak angioinwazji	
Wartość średnia	1.8	2.4	NS
Zakres wartości	0.1-3.5	0.3-4.4	
Mediana	1.5	2.5	
Zakres ufności	1.6-2.2	2.1-2.5	
Odchylenie standardowe	0.2	0.4	

Wykazano w tabeli 28, że średnie surowicze stężenie waspiny u pacjentek z rakiem endometrium z podgrupy 30 pacjentek ze stwierdzoną angioinwazją, wynosiło 1.8 ng/ml wraz z zakresem wartości 0.1-3.5 ng/ml. Rozpatrując grupę pacjentek z rakami endometrium z podgrupy 35 pacjentek bez angioinwazji, gdzie surowicze stężenie waspiny wynosiło 2.4 ng/ml wraz z zakresem wartości 0.3-4.4 ng/ml.

W poddanej analizie statystycznej wykazano brak różnic istotnych statystycznie w surowiczych stężeniach waspiny u pacjentek z rakiem endometrium z potwierdzoną angioinwazją lub bez niej.

**Tabela 29 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek w zależności od występowania przerzutów w węzłach chłonnych**

Parametry statystyczne	Waspina [ ng/ml]		P
	Przerzuty w węzłach chłonnych	Brak przerzutów w węzłach chłonnych	
Wartość średnia	1.1	2.1	0.026
Zakres wartości	0.1-3.1	0.6-4.4	
Mediana	1.2	2.4	
Zakres ufności	0.8-1.4	1.8-2.7	
Odchylenie standardowe	0.1	0.4	

W tabeli 29 zawarto wyniki oznaczeń surowiczych stężeń waspiny u 19 pacjentek z przerzutami do węzłów chłonnych do surowiczych stężeń waspiny u 46 pacjentek bez zajętych węzłów chłonnych. Średnie surowicze stężenie waspiny u pacjentek z przerzutowymi węzłami chłonnymi wynosiło 1.1 ng/ml wraz z zakresem wartości od 0.1 do 3.1 ng/ml, natomiast średnie surowicze stężenie waspiny u pacjentek bez przerzutowych węzłów chłonnych wynosiło 2.1 ng/ml wraz z zakresem wartości od 0.6 do 4.4 ng/ml. 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  $p=0.026$ .

## Wyniki badań

1. Stwierdzono istotne statystycznie różnice w surowiczych stężeniach waspiny u pacjentek z niskim i wysokim zaawansowaniem nowotworu przy  $p=0.041$ .
2. 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  $p=0.049$ .
3. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie u pacjentek z różną głębokością naciekania mięśnia trzonu macicy.
4. 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  $p=0.037$ .
5. W poddanej analizie statystycznej wykazano brak różnic istotnych statystycznie w surowiczych stężeniach waspiny u pacjentek z rakiem endometrium z potwierdzoną angioinwazją lub bez niej.
6. 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  $p=0.026$ .

## 7. Ocena waspiny jako czynnika ryzyka raka endometrium

Tabela 30 - Ocena waspiny jako niezależnego czynnika ryzyka raka endometrium według modelu wieloczynnikowej regresji

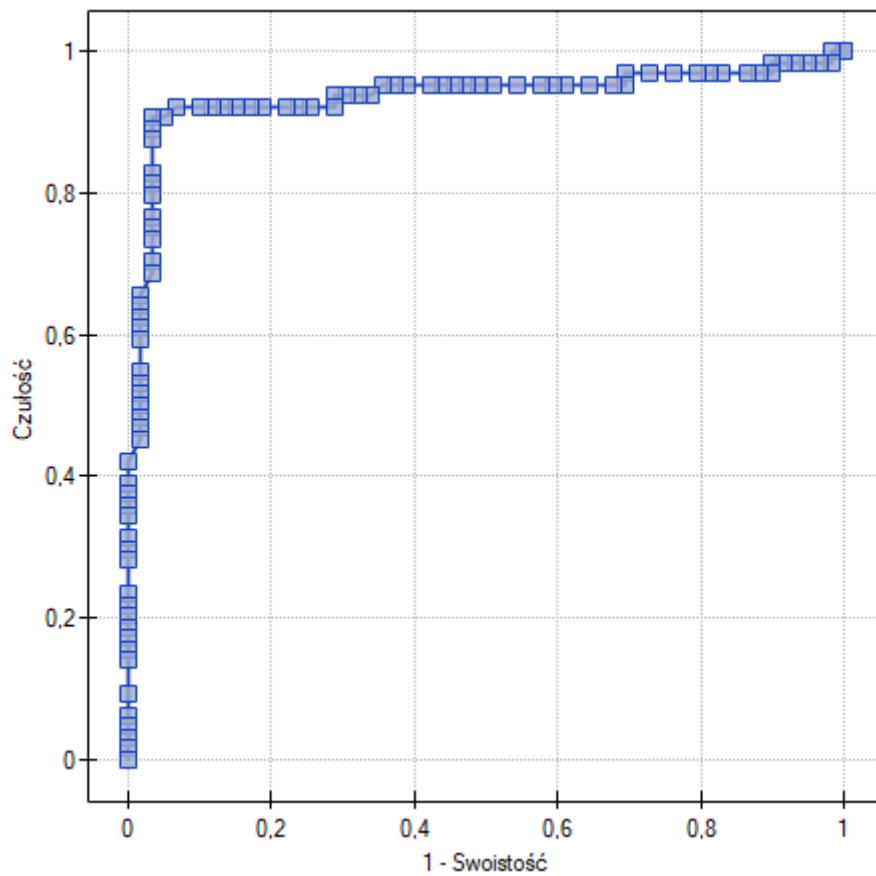
	OR	95%CI	P
<b>BMI</b>	1.31	1.18-1.39	0.032
<b>WC</b>	1.09	0.96-1.11	0.049
<b>Głukoza na czczo</b>	0.93	0.90-1.10	0.163
<b>Cukrzyca t.2</b>	1.17	1.04-1.21	0.022
<b>HA</b>	0.97	0.95-1.14	0.638
<b>WHR</b>	1.04	0.93-1.09	0.734
<b>Waspina powyżej mediany ng/ml</b>	0.69	0.65-0.71	0.047
<b>Waspina powyżej punktu odcięcia 1.08 ng/ml</b>	0.64	0.59-0.65	0.014

W tabeli 30 oceniono iloraz szans ryzyka rozwoju raka endometrium w wieloczynnikowej analizie regresji logistycznej. Stwierdzono w tym ostatecznym modelu, że niezależnymi czynnikami ryzyka raka endometrium są wysokie BMI, WC>100cm, oraz towarzysząca cukrzyca typu 2. Wysoki poziom wisfatyny nie zalicza się do czynników wpływających na rozwój raka endometrium. Można tu rozpatrywać, iż OR 0.64 oraz OR 0.69 stanowią pośredni dowód na waspinę jako czynnik ochronny w zachorowaniu na raka endometrium.

## Wyniki badań

1. OR 0.64 oraz OR 0.69 stanowią pośredni dowód, że waspina może być niezależnym czynnikiem ochronnym w zachorowaniu na raka endometrium.

## 8. Ocena waspiny jako nowego markera diagnostycznego



Rycina 12 - Przedstawia krzywą ROC dla białka waspiny względem grupy badanej i kontrolnej

Na rycinie 12 przedstawiono krzywą ROC dla surowicznych stężeń waspiny.

<b>SE(AUC)</b>	0.025641
<b>-95% CI</b>	0.886715
<b>+95% CI</b>	0.987226
<b>Wartość p</b>	<0.000001

Z krzywej ROC dla pacjentek z rakiem endometrium i łagodnymi zmianami endometrium, analizując pole pod krzywą AUC (0.88), można zinterpretować, iż stężenie surowicze waspiny przed operacyjne może być dobrym testem diagnostycznym różnicującym zmiany łagodne od raków endometrium.

Dane dotyczące wyglądu krzywych ROC w zależności od stanu hormonalnego.

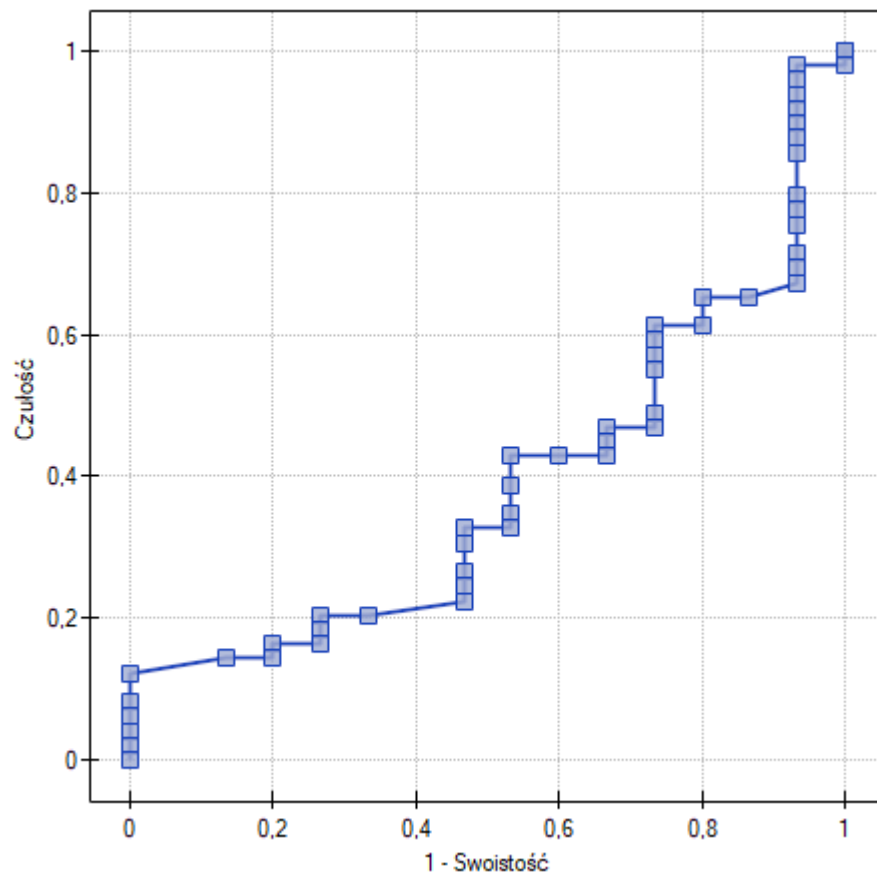
AUC dla pacjentek przed menopauzalnych wynosi 0.76, a dla kobiet po menopauzalnych 0.92.

## Wyniki badań

1. Stężenie surowicze waspiny przedoperacyjne może być dobrym testem diagnostycznym różnicującym zmiany łagodne od raków endometrium - pole powierzchni pod krzywą AUC (0.88),



## 9. Ocena białka waspiny jako testu różnicującego względem grading'u



Rycina 13 - Krzywa ROC dla białka waspiny względem zróżnicowania histopatologicznego

<b>AUC</b>	0.384354
<b>SE(AUC)</b>	0.080177
<b>-95% CI</b>	0.22721
<b>+95% CI</b>	0.541498
<b>Statystyka Z</b>	-1.347129
<b>Wartość p</b>	0.177939

Rozpatrując krzywą ROC dla pacjentek z rakiem endometrium, analizując pole pod krzywą AUC (0.38), stwierdzamy, iż jest ono mniejsze od 0.5 w związku z powyższym nie można

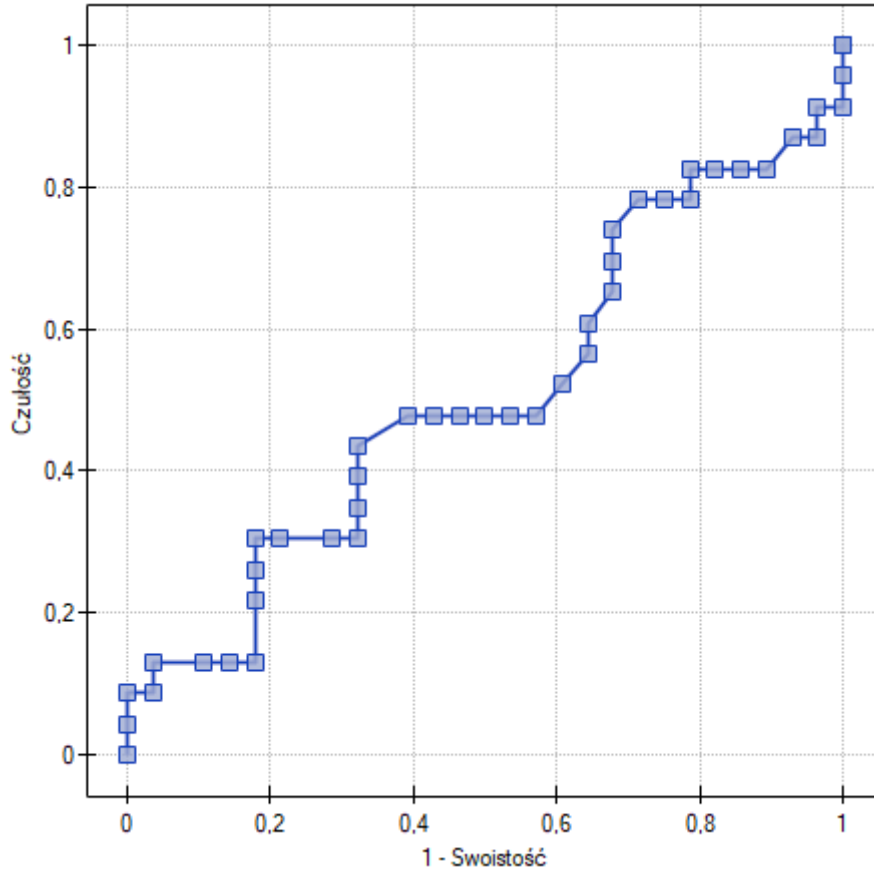
uznać przedoperacyjnych surowiczych stężeń waspiny za diagnostyczne w różnicowaniu grading'u raka endometrium.

## Wyniki badań

1. Rozpatrując pole pod krzywą AUC (0.38), stwierdzamy, iż jest ono mniejsze od 0.5 w związku z powyższym nie można uznać przedoperacyjnych surowicznych stężeń waspiny za diagnostyczne w różnicowaniu grading'u raka endometrium.

## 10. Ocena białka waspiny jako testu różnicującego względem staging'u

Rycina 14 - Przedstawia krzywa ROC dla białka waspiny w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego



---

<b>AUC</b>	0.50854
<b>SE(AUC)</b>	0.084717
<b>-95% CI</b>	0.342498
<b>+95% CI</b>	0.674583
<b>Statystyka Z</b>	0.104114
<b>Wartość p</b>	0.917079

---

Rozpatrując krzywą ROC dla pacjentek z rakiem endometrium, analizując pole pod krzywą AUC (0.51), stwierdzamy, iż jest ono większe od 0.5 w związku z powyższym można uznać

przedoperacyjne surowicze stężenia waspiny za diagnostyczne w różnicowaniu staging'u raka endometrium.

## Wyniki badań

1. Rozpatrując pole pod krzywą AUC (0.51), stwierdzamy, iż jest ono większe od 0.5 w związku z powyższym można uznać przedoperacyjne surowicze stężenia waspiny za diagnostyczne w różnicowaniu staging'u raka endometrium.

## 11. Ocena czułości i swoistości waspiny jako markera diagnostycznego w raku endometrium

**Tabela 31 - Ocena czułości i swoistości waspiny w zależności od statusu hormonalnego pacjentek**

	Czułość	Swoistość
Waspina	86%	78%
Waspina PM	81%	66%
Waspina M	88%	72%

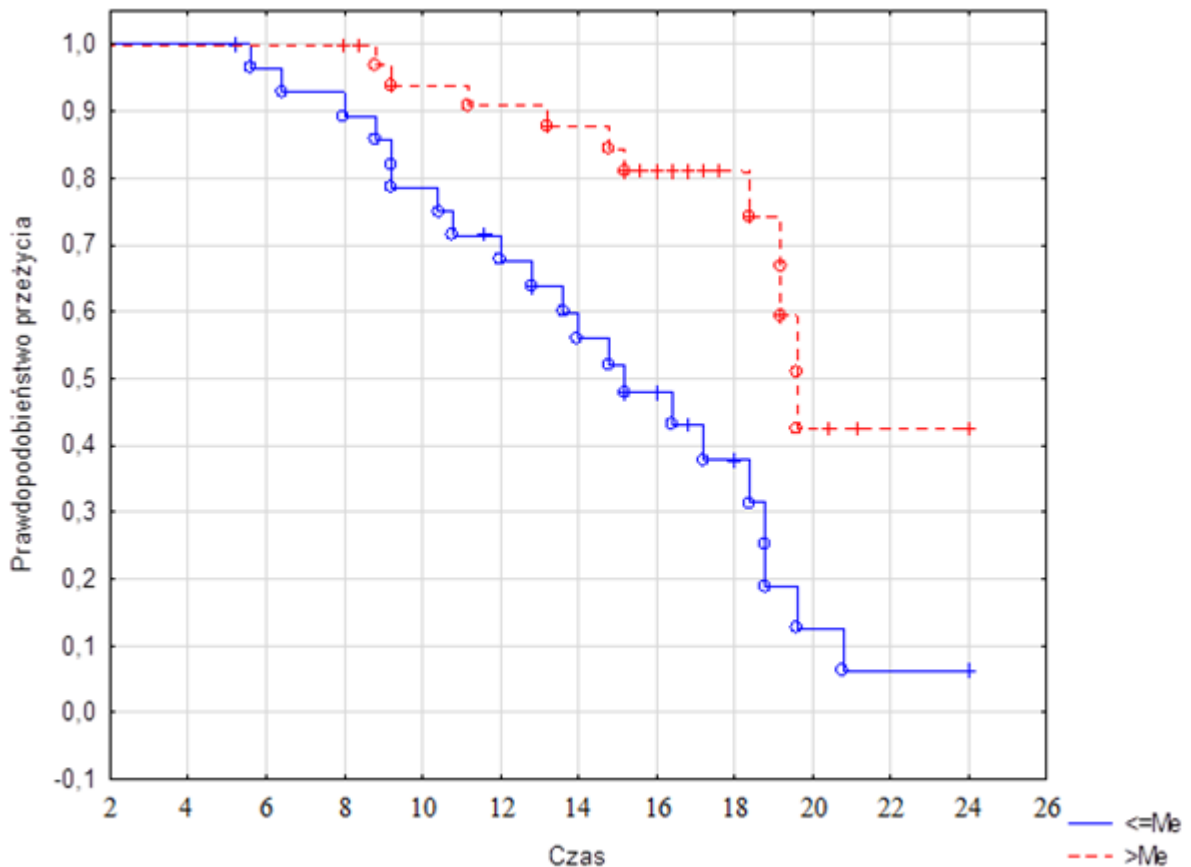
W tabeli 31 przedstawiliśmy procentowo czułość i swoistość waspiny jako białka diagnostycznego w całej grupie badanej pacjentek, w podgrupie pacjentek w wieku przedmenopauzalnym oraz menopauzalnym. Stwierdziliśmy większą czułość niż swoistość dla waspiny we wszystkich analizowanych grupach i podgrupach. Największą czułość stwierdziliśmy dla waspiny w całej grupie pacjentek oraz pacjentek w okresie menopauzalnym, odpowiednio wyniki: 86%; 88%. Najmniejszą swoistość stwierdzono w podgrupie pacjentek przedmenopauzalnych -66%.

## **Wyniki badań**

1. Największą czułość stwierdziliśmy dla waspiny w całej grupie pacjentek oraz pacjentek w okresie menopauzalnym, odpowiednio wyniki: 86%, 88%. Najmniejszą swoistość stwierdzono w podgrupie pacjentek przedmenopauzalnych -66%.

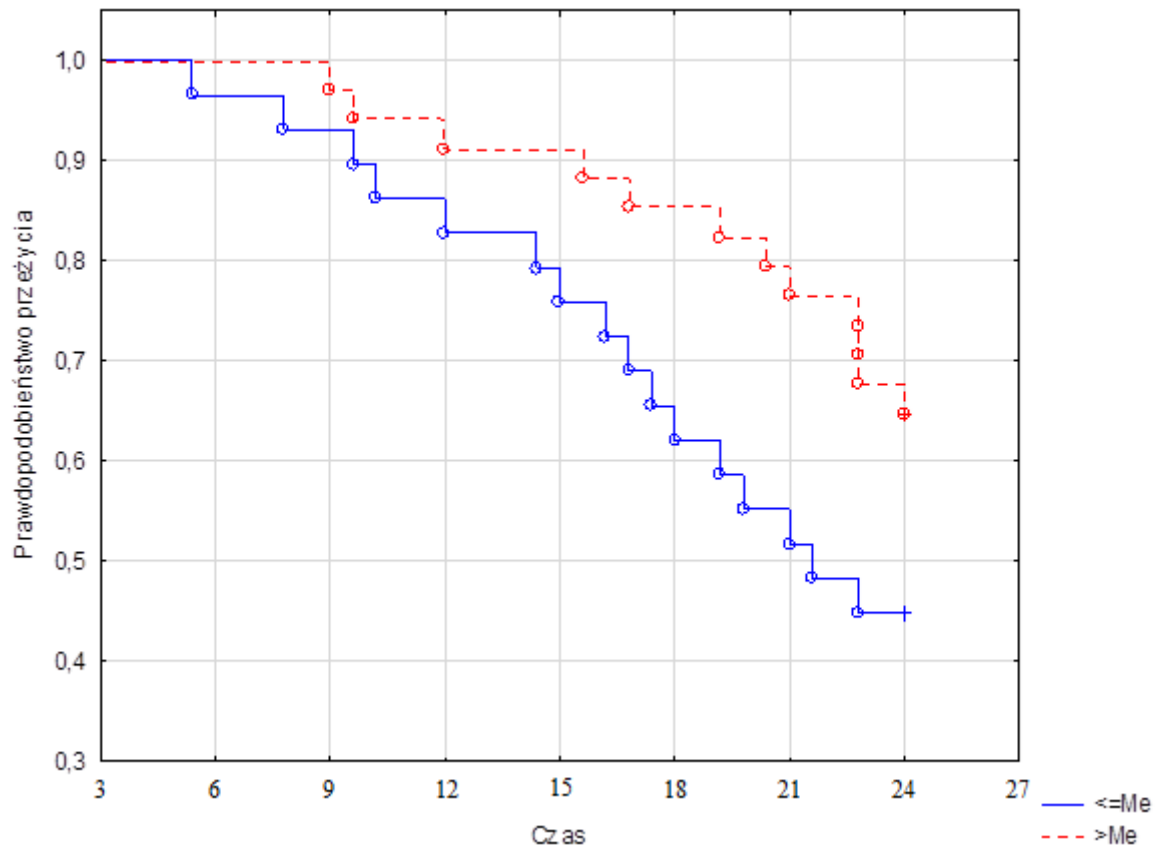


## 12. Ocena przeżycia pacjentek przy wykorzystaniu krzywych Kaplana-Meiera



Rycina 15 - Krzywe Kaplana-Meiera dla wznowy pacjentek z rakiem endometrium

Średnie wyjściowe poziomy waspiny korelowały istotnie ze wznową choroby. Pacjentki prezentujące wartości powyżej mediany charakteryzował czas wolny od choroby dłuższy o 12.1 miesiąca. Wyniki potwierdzono analizą regresji Coxa. Poziom istotności statystycznej  $p=0.0059$ .



**Rycina 16 - Krzywe Kaplana-Meiera dla całkowitego przeżycia pacjentek z rakiem endometrium**

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. Wyniki potwierdzono analizą regresji Coxa. Niestety nie wykazano poziomu istotności statystycznej,  $p=0.0521$ .

## Wyniki badań

1. Średnie wyjściowe poziomy waspiny korelowały istotnie ze wznową choroby.
2. Pacjenki prezentujący wartości powyżej mediany charakteryzował czas wolny od choroby dłuższy o 12.1 miesiąca. Poziom istotności statystycznej  $p=0.0059$ .
3. 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,  $p=0.0521$ .

## 13. Ocena przeżycia pacjentek przy wykorzystaniu jedno i wieloczynnikowej regresji Coxa

**Tabela 32 - Jedno i wieloczynnikowa analiza regresji Coxa dotycząca czasu wolnego od choroby oraz całkowitego przeżycia pacjentek uwzględniająca znane czynniki ryzyka jak wiek, FIGO, Grade oraz stężenia surowicze waspiny**

<b>Jednoczynnikowa analiza</b>						
<b>zmienne</b>	<b>DFS</b>			<b>OS</b>		
	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p-Value</b>	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p</b>
Wiek (powyżej i poniżej mediany)	1.11	0.91-1.13	0.103	1.08	0.97-1.19	0.061
FIGO (III i IV vs I and II)	1.15	1.05-1.18	0.041	1.13	1.05-1.16	0.053
Grade (G3 vs G1)	1.14	1.09-1.20	0.079	1.11	1.10-1.19	0.066
Stężenie waspiny (powyżej i poniżej mediany)	0.78	0.70-0.84	0.044	0.82	0.79-0.84	0.033
Stężenie waspiny (powyżej i poniżej 95%CI)	0.85	0.81-0.86	0.138	0.79	0.75-0.91	0.088
Stężenia waspiny (powyżej i poniżej punktu odcięcia)	0.77	0.70-0.78	0.048	0.84	0.80-0.92	0.041
<b>Wieloczynnikowa analiza</b>						
<b>zmienne</b>	<b>DFS</b>			<b>OS</b>		
	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p-Value</b>	<b>HR</b>	<b>95%CI</b>	<b>p</b>
Wiek (powyżej i poniżej mediany)	1.08	1.05-1.13	0.085	1.12	1.08-1.16	0.056
FIGO (III i IV vs I and II)	1.16	1.13-1.19	0.048	1.14	1.10-1.18	0.031
Grade (G3 vs G1)	1.04	1.02-1.10	0.097	1.07	0.98-1.15	0.086
Stężenie waspiny (powyżej i poniżej mediany)	0.86	0.68-0.75	0.021	0.84	0.80-0.90	0.041
Stężenie waspiny (powyżej i poniżej 95%CI)	0.78	0.73-0.80	0.326	0.81	0.77-0.84	0.148
Stężenia waspiny (powyżej i poniżej punktu odcięcia)	0.71	0.64-0.75	0.025	0.90	0.89-0.96	0.049

## Wyniki badań

1. W przeprowadzonej analizie Coxa jednoczynnikowej i wieloczynnikowej analizowaliśmy wpływ powszechnie uznanych standardowych czynników prognostycznych, a także poziomów stężeń surowiczych waspiny wpływających na czas wolny od choroby i czas całkowitego przeżycia. W analizie zarówno jedno jak i wieloczynnikowej stwierdziliśmy, że spośród wszystkich wybranych czynników największy wpływ na PFS miało FIGO (HR-1.15 oraz HR-1.16), a także stężenia waspiny odnoszące się do punktu odcięcia (HR-0.77; HR-0.71). Wykazano dla tych czynników znamienne poziomy istotności. Wpływ na całkowite przeżycie miały mediana stężeń waspiny oraz jej stężenie w punkcie odcięcia zarówno w analizie jedno jak i wieloczynnikowej dla p odpowiednio (0.033, 0.041, 0.041, 0.049).

## 14. Ocena ekspresji tkankowej waspiny u pacjentek z grupy badanej i grupy kontrolnej metoda immunohistochemiczną

Ekspresja waspiny (serpiny12) w próbkach tkankowych grupy badanej (raka endometrium) i próbkach grupy kontrolnej tkanki polipa endometrium.

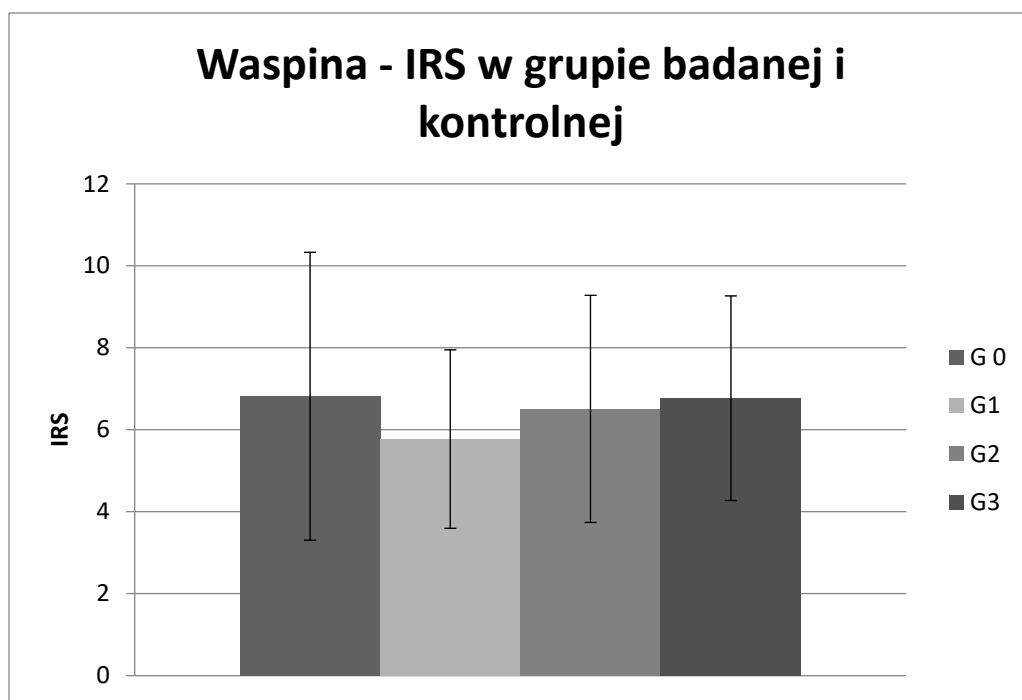
Ekspresje waspiny oszacowano ręcznie na szkiełkach IHC. Skala punktowa immunoreaktywności (IRS) obejmuje wynik IRS:

- 0 - wynik ujemny
- 1-6 - reakcja pozytywna
- 7-12 - silna reakcja pozytywna

**Tabela 33 - Ocena ekspresji waspiny w grupie kontrolnej oraz w grupie badanej w zależności od zróżnicowania histopatologicznego nowotworu**

Grupy	Średnia IRS	SD
G0	6.82	± 3.512364
G1	5.77	± 2.177247
G2	6.51	± 2.771245
G3	6.57	± 2.495795

Pozytywna i silnie pozytywna reakcja na przeciwciało anty-serpin 12 była zlokalizowana w próbkach nienowotworowych G0, ale także w grupie badanej G1,G2,G3. Ekspresja waspiny była zróżnicowana pomiędzy próbkami głównie w grupie kontrolnej od 0 do 7 (wysokie SD). Odczyn dodatni stwierdzono głównie w cytoplazmie i błonach komórkowych w pseudo uwarstwionych komórkach nabłonka walcowatego – we wszystkich skrawkach zawierających nabłonek zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej. Ponadto w komórkach nienabłonkowych (zrębie) tkanki nowotworowej: przedstawiono wyniki w tabeli 33 i na rycinach 16 i 17.



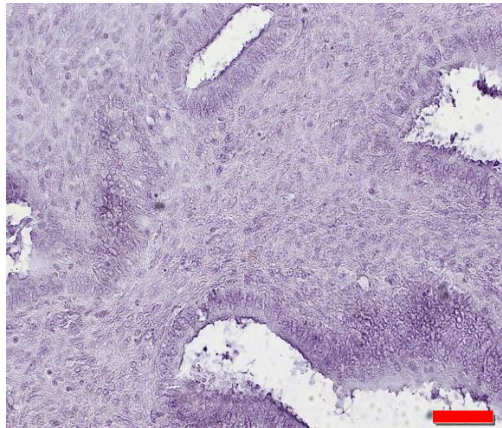
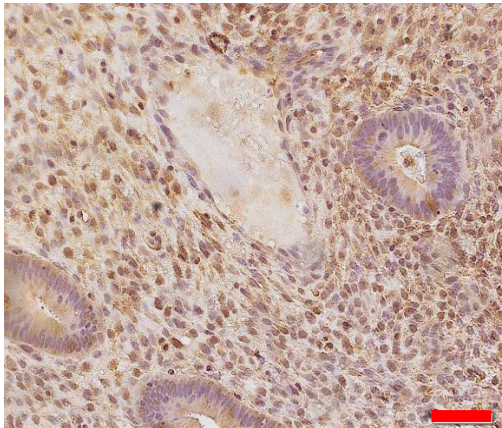
Rycina 17 - Ocena według skali IRS ekspresji tkankowej waspiny w grupie badanej i kontrolnej



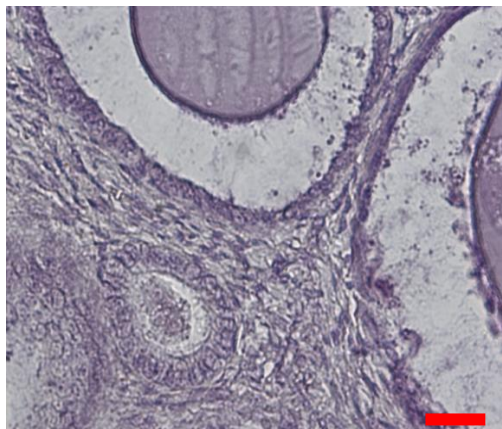
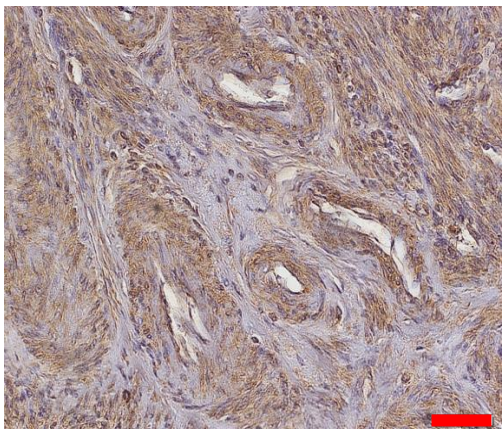
Waspina

Grupa kontrolna

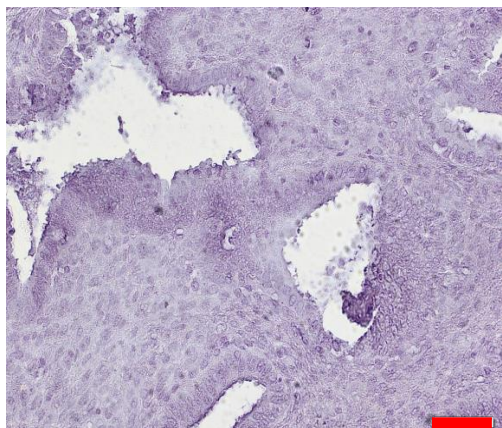
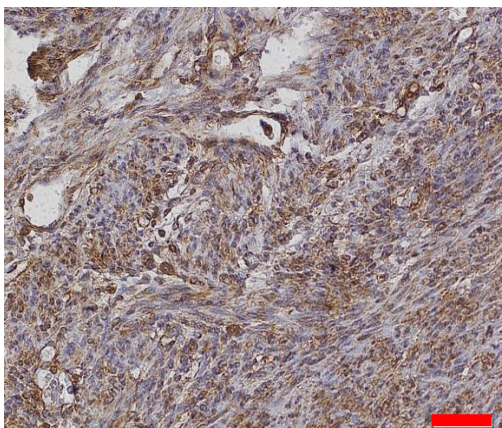
G0



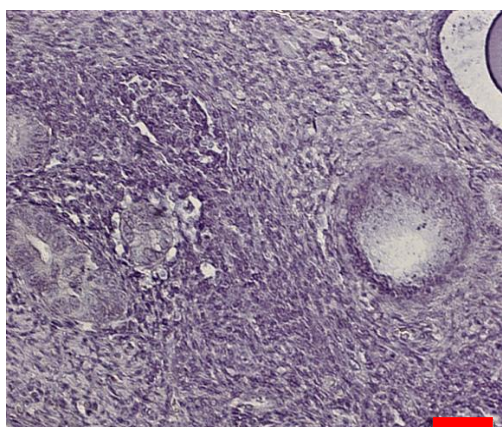
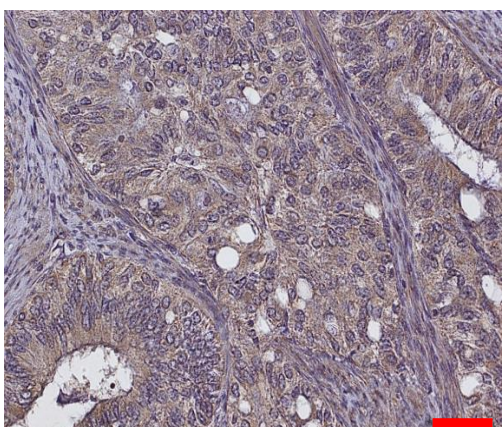
G1



G2



G3





## ***V. Dyskusja***

Otyłość uznawana jest obecnie za jedną z najważniejszych chorób cywilizacyjnych. W Stanach Zjednoczonych dotkniętych tą chorobą jest około 1/3 ludności. W krajach rozwijających się i wysoko rozwiniętych odnotowuje się tendencję wzrostową w występowaniu nadwagi i otyłości w szczególności u kobiet, co uważa się za pandemię dzisiejszych czasów [1,95]. Stosunek procentowy pacjentek otyłych w całej populacji poddanej naszemu badaniu wynosi 33% co stanowi potwierdzenie ogólnej tendencji do otyłości w społeczeństwie także polskim. Otyłość jest uważana jako choroba interdyscyplinarna, która zwiększa ryzyko wystąpienia wielu chorób takich jak: cukrzyca typu 2, choroby układu krążenia, insulinooporność, hiperlipidemia, nadciśnienie, udary czy zwyrodnieniowe zapalenie stawów. Predysponuje również do wystąpienia wielu nowotworów, a w szczególności: raka jelita grubego, raka piersi oraz raka błony śluzowej trzonu macicy [5,29,96,97]. W naszych badaniach odsetek pacjentek z otyłością był najwyższy z rakiem błony śluzowej trzonu macicy i wyniósł 61,9% w stosunku do pacjentek z polipami endometrium (23,8%) i mięśniakami macicy (14,3%), co może stanowić pośrednio, że otyłość jest czynnikiem ryzyka raka endometrium. Mechanizm połączenia hiperestrogenizmu, stanu zapalnego i insulinooporności spowodowanej otyłością tworzy stan metaboliczny, który napędza onkogenezę [98,99]. W raku endometrium zwiększona produkcja hormonów z tkanki tłuszczowej, w tym przede wszystkim androstenionu i testosteronu, które ulegają aromatyzacji do estronu i estradiolu powodują nieprzerwaną stymulację błony śluzowej trzonu macicy. Krążący estrogen po związaniu z receptorami estrogenowymi alfa i beta promuje rekrutację kofaktorów transkrypcji i aktywacji transkrypcji genów. Ponadto w przypadku związania receptorów estrogenowych z receptorami powierzchniowymi komórek, takimi jak receptor insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1R) i receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) powoduje aktywację szlaków

kaskadowych kinaz, w tym PI3K/AKT/mTOR i MAPK, które są bezpośrednio związane z proliferacją komórek [100]. Kolejnym czynnikiem ryzyka raka endometrium uwzględnionym w naszym badaniu było nadciśnienie tętnicze. Procentowy udział pacjentek z nadciśnieniem tętniczym w grupie raków endometrium wynosił 60,3%, natomiast w grupie zmian łagodnych: 17,6% z polipami endometrium i 22,1% z mięśniakami macicy. Patomechanizmy, które wyjaśniałyby niekorzystny wpływ nadciśnienia tętniczego na ryzyko raka endometrium są nadal niejasne, pomimo przeprowadzonych wielu badań. Wydaje się, że długotrwałe nadciśnienie może prowadzić do starzenia się komórek i hamowania apoptozy [89,100,101].

Sugeruje się także, że leki stosowane w leczeniu nadciśnienia mogą zwiększać zachorowania na raka, chociaż naukowcy nie podali w tej metaanalizie żadnego patomechanizmu działania.

Aune i wsp. przeprowadzili metaanalizę znamienności wpływu nadciśnienia tętniczego na ryzyko zachorowania na raka endometrium. W wyniku tej metaanalizy stwierdzono, iż kobiety z nadciśnieniem tętniczym mogą mieć 61% wzrostu względnego ryzyka zachorowania na raka endometrium [101]. W badaniu tym nie uwzględniono wieku, BMI oraz zachorowania na cukrzycę. Nie uwzględniono także obciążenia rodzinnego i genetycznych uwarunkowań. Tym niemniej wyniki tej metaanalizy mogą stanowić potwierdzenie przeprowadzonych przez nas badań. W badanej populacji pacjentek ze zmianami łagodnymi odsetek choroby przewlekłej jaką jest nadciśnienie tętnicze wynosi około 20%, natomiast w grupie badanej z rakiem endometrium aż 61% miało stwierdzone nadciśnienie tętnicze. Nie przeprowadzono dokładniejszej analizy związku pomiędzy nadciśnieniem a poszczególnymi typami histologicznymi raka endometrium, jednak w dostępnej literaturze uważa się, że nadciśnienie tętnicze stanowi czynnik ryzyka typu endometrioidalnego raka endometrium.

Analizując gospodarkę węglowodanową w grupie badanej, odsetek procentowy pacjentek z cukrzycą typu 2 wynosi 51,4%. Jest to zgodne z innymi doniesieniami co można wytłumaczyć, iż nadmierna masa ciała i otyłość są bezpośrednio skorelowane

z insulinoopornością [20]. Najczęściej w mechanizmie down regulation zmniejszona jest liczba receptorów dla insuliny i dochodzi do wzrostu ilości insuliny we krwi (hiperinsulinemii) oraz do insulinooporności tkankowej. Hiperinsulinemia jest wiązana oprócz raka endometrium także z innymi nowotworami. Zwiększone stężenie insuliny w surowicy krwi sprzyja powstaniu raka jelita grubego, trzustki, wątroby oraz raka piersi. Bardzo dobrym biomarkerem, który nie był przez nas badany jest C-peptyd który o aktywności wydzielniczej trzustki i stężeniu insuliny w surowicy krwi. Stężenie C-peptydu jest dobrym wskaźnikiem ze względu na dłuższy okres półtrwania, mniejszą szybkość klirensu metabolicznego i brak krzyżowej reakcji z przeciwciałami insulinowymi. W kilku publikacjach stwierdzono bezpośrednią korelację krążącego C-peptydu z rakiem endometrium [20, 102]. Należy pamiętać, iż w cukrzycy typu 2 występuje hiperinsulinemia. Insulina jako hormon nie powoduje mutacji somatycznych, wykazuje działanie anaboliczne i antyapoptyczne, dopiero w momencie zwiększonego surowiczego stężenia insuliny rozpoczyna się działanie mitogenne na komórki. Komórki nowotworowe mogą reagować na aktywujący wpływ insuliny poprzez szlaki transdukcji sygnału. Szczególnie, kiedy stężenie surowicze insuliny jest wysokie, jak w przypadku pacjentek otyłych z cukrzycą typu 2. Transdukcja sygnału insuliny wydaje się być bardzo istotna w powstawaniu nowotworu endometrium. Zarówno szlaki kinazy regulowanej sygnałami zewnątrzkomórkowymi (ERK), jak i kinazy fosfatydyloinozytolu-3 (PI-3-K) są wyzwalane przez aktywację receptora insuliny (IR). Aktualnie uważa się, iż receptory IGF-1 są mediatorami głównych efektów proliferacyjnych insuliny. Ponieważ receptor insuliny IR i receptor IGF-1 (IGF-IR) wykazują ponad 50% podobieństwa w sekwencji, a 84% podobieństwa w domenie kinazy tyrozynowej z podjednostką alfa, podczas gdy ich ligandy, insulina i IGF-1 wykazują około 50% homologii. Z tego powodu insulina i IGF-1 mogą oddziaływać zarówno przez receptor dla insuliny jak i dla IGF-u. W innych publikacjach

wykazano związek oddziaływania wyżej wymienionych ligandów przez te dwa receptory i związek ich z nowotworami.

Według literatury częstość występowania niedoczynności tarczycy u pacjentów z rakiem endometrium jest istotnie podwyższona, a poziom TSH w surowicy przed leczeniem jest niezależnym czynnikiem ryzyka złego rokowania w raku błony śluzowej trzonu macicy.

W naszych badaniach 46,9% pacjentek z rakiem endometrium miało choroby tarczycy. Naukowcy w licznych publikacjach podają, iż choroby tarczycy, a szczególności niedoczynność tarczycy wpływa w sposób bezpośredni i zwiększa zachorowalność na raka endometrium, ponadto w sposób pośredni wykazuje wpływ modulując silne czynniki ryzyka raka błony śluzowej trzonu macicy. Należy podkreślić, iż podwyższony poziom TSH zwiększa częstość występowania zespołu metabolicznego. Poziomy TSH są istotnie powiązane z czynnikami ryzyka, takimi jak BMI, waga, obwód talii, choroby metaboliczne, w tym nadciśnienie i niskie poziomy HDL. Seebacher i wsp. zbadali parametry kliniczno-patologiczne u 199 pacjentek z rakiem endometrium i odkryli, że poziomy TSH nie są skorelowane z otyłością, nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami węglowodanowymi, a jedynie z zaburzeniami dyslipidemii [103,104].

Potwierdzono wiele czynników ryzyka raka endometrium, jednak kluczowym nadal pozostaje otyłość. Tkanka tłuszczowa jest bogatym źródłem wydzielania polipeptydów nazywanych adipokinami. Adipokiny mają za zadanie regulować metabolizm, ale również uczestniczyć w modyfikacji przewlekłego stanu zapalnego toczącego się w tkance tłuszczowej u pacjentek z otyłością trzewna. Istnieje wiele adipokin działających prozapalnie, a także przeciwzapalnie. Rola niektórych nie została jeszcze poznana. Jedną z nich jest waspina z rodziny serpin, produkowana przez trzewną tkankę tłuszczową o działaniu prawdopodobnie przeciwzapalne [105]. Działanie waspiny na gospodarkę węglowodanową pozostaje niejasne. W naszych badaniach stężenie waspiny w surowicy krwi różniło się istotnie statystycznie pomiędzy

pacjentkami z optymalną masą ciała, a pacjentkami z nadwagą. Wykazano także różnice w stężeniach surowiczych pomiędzy pacjentkami z nadwagą i otyłością. Blüher i wsp. w swojej publikacji wykazał związek pomiędzy waspiną z otyłością i insulinoopornością. Ekspresja waspiny, chociaż specyficzna dla trzewnej tkanki tłuszczowej ma również formę fluktuacyjną. Nie znane są mechanizmy, które powodują zwiększenie lub zmniejszenie ekspresji w modelach zwierzęcych. Jednak istnieją mechanizmy sugerujące wydzielanie waspiny i zwiększenie jej stężenia w odpowiedzi na insulinooporność [51].

U myszy stwierdzono ekspresję waspiny oprócz tkanki tłuszczowej także, w żołądku, wątrobie, trzustce oraz podwzgórzcu myszy. U szczupłych ludzi stężenie surowicze waspiny jest bardzo niskie, a czasem niewykrywalne, podobnie jest z ekspresją waspiny i jej mRNA. Badania na szczurach wykazały wysoką ekspresję mRNA waspiny głównie w komórkach zrębu oraz w preadipocytów, jak również w dojrzałych adipocytach tkanki tłuszczowej. Podawanie rekombinowanej waspiny osobom otyłym poprawia tolerancję glukozy oraz wrażliwość na insulinę. Badania przeprowadzone przez Blühera i wsp. potwierdzają nasze wyniki badań. Wskazują na korelację stężenia surowiczego waspiny w zależności od BMI. W naszych badaniach współczynnik korelacji pomiędzy badaną waspiną w surowicy, a BMI był także wysoki i wynosił  $r = 0,658$  [51]. Blüher i wsp. wykazali, iż stosowanie diety śródziemnomorskiej, niskotłuszczowej powoduje spadek masy ciała wraz ze spadkiem surowiczych stężeń waspiny. Ponadto warto zauważyć, że przy dużym wzroście wagi, stężenia waspiny pozostały na podobnym poziomie, co może świadczyć o braku liniowej korelacji pomiędzy BMI, a stężeniami surowiczymi waspiny lub o szeregu innych cytokin modulujących stężenia waspiny w surowicy krwi [51]. Podsumowując swoje badania Blüher i wsp. wysnuli hipotezę, że poziomy waspiny odzwierciedlają korzystną reakcję organizmu na zmiany wzorców żywieniowych, czyli odzwierciedlają prawidłowy index glikemiczny i z nim są skorelowane, a nie z masą ciała [51]. Natomiast Koiou i wsp. nie znaleźli żadnych istotnych

fluktuacji w stężeniach surowiczych waspiny u pacjentek poddanych długoterminowej diecie oraz leczonych sibutraminą i orlistanem, lekami odchudzającymi [93]. Rozważając gospodarkę węglowodanową w naszym badaniu wykazano, że stężenia surowicze waspiny były wyższe u pacjentek z cukrzycą, jednak wynik nie był istotny statystycznie. Zainteresowania waspiną jako białkiem mającym znaczenie u pacjentek otyłych rozpoczęło się od badań przeprowadzonych przez Hida i wsp., którzy podali, że zwiększona ekspresja waspiny jest skorelowana z pogorszeniem parametrów metabolicznych w szczurzym modelu otyłości [33]. Podawanie waspiny otyłym myszom poprawia tolerancję glukozy, wrażliwość na insulinę i modyfikuje ekspresje genów odpowiedzialnych za insulinooporność. Te doniesienia spowodowały zainteresowanie waspiną, wykorzystując jej budowę do opracowania leków. Klötting i wsp. wykazali ponadto, iż podanie waspiny prowadziło do zmniejszenia spożycia pokarmu i utrzymywało działanie obniżające stężenie glukozy we krwi [106]. Odkryto także, że zwiększony stres oksydacyjny po krótko i długotrwałym treningu fizycznym zmniejsza stężenie waspiny w surowicy podczas, gdy chwilowe zmiany wrażliwości tkanek na insulinę nie wydają się wpływać na regulacje stężenia waspiny w surowicy krwi. Czyli można interpretować, że aktywność fizyczna ma bardzo duży wpływ na zmianę stężenia waspiny w surowicy krwi, poprzez regulacje stresu oksydacyjnego [74]. W badaniach tych długoterminowość powyższych zmian nie była opisywana. Waspina wykazuje związek z dobową zmiennością stężenia w surowicy krwi w zależności od spożywania pokarmów. W podobny sposób zachowują się stężenia greliny w surowicy krwi. Wydaje się, że rola waspiny w regulacji przyjmowania pokarmu nie jest jeszcze do końca poznana. Stężenie waspiny w surowicy zwiększa się w stanie przedposiłkowym, po czym następuje znaczny spadek w odpowiedzi na spożyty posiłek. Przyjmowanie pokarmu po długim okresie głodzenia powoduje niewielki przedposiłkowy wyrzut waspiny co sugeruje kontrolę podwzgórzową wydzielania waspiny jak w przypadku leptyny. Waspina wydaje się należeć do grupy adipokin

wyzwalających szlaki anorektyczne w podwzgórzu. W tym szlaku zmniejszenie neuroptydu Y i wzrost mRNA POMC pośredniczą w hamowaniu łaknienia. Mechanizmy, w jaki sposób waspina może regulować zachowania żywieniowe nie są do końca jasne; jednak wydaje się że waspina hamuje proteazę, która degradowuje czynnik antyoreksogenny [107]. Reasumując rola waspiny w spożywaniu pokarmów jak i jej wpływie na modyfikację wrażliwości na insulinę, nie jest do końca poznana i doceniona.

Znany jest dobrze wpływ waspiny na łagodzenie insulinooporności i pośrednio również cukrzycy, natomiast mało jest doniesień, które dotyczyłyby stężeń surowicznych waspiny u pacjentek z chorobami serca, w tym też z nadciśnieniem tętniczym. W naszym badaniu stwierdziliśmy brak różnic w stężeniach waspiny w zależności od występowania nadciśnienia tętniczego w stosunku do prawidłowych jego wartości. Przeprowadzone badania sugerują, że niskie stężenia waspiny korelują z ciężkością choroby wieńcowej oraz ciężką i niestabilną dusznicą bolesną [62]. W innych badaniach wykazano, że waspina może hamować apoptozę śródbłonna naczyń i powodować osłabienie naczyń krwionośnych stymulowanych wysokim poziomem glukozy [108,109]. Ponadto istnieją doniesienia, że waspina stymuluje białko regulowane glukoza o masie 78kDA, wywierające korzystny wpływ na retikulum endoplazmatyczne i niwelujące dzięki temu zaburzenia metaboliczne wywołane stresem. Poznano do tej pory działanie waspiny jako liganda dla powierzchni komórek GRP78-kompleksu kanału anionowego zależnego od napięcia (VDAC) w komórkach śródbłonna, przez co wspomaga proliferację, hamuje apoptozę i chroni śródbłonek naczyniowy przed skutkami działania negatywnego cukrzycy [109]. Körner i wsp. uzyskali wyniki różne od naszych badań. Wykazali, że surowicze stężenie waspiny skorelowane jest z ciśnieniem krwi i może wiązać się z uszkodzeniem śródbłonna naczyniowego. Ponadto stwierdzili, iż poziom waspiny w surowicy krwi jest ujemnie skorelowany ze skurczowym ciśnieniem krwi u pacjentów bez choroby wieńcowej [110]. Wykazano także, że niskie stężenia waspiny w surowicy krwi są skorelowane

z ostrymi zdarzeniami niedokrwinnymi u pacjentów ze zwężeniem tętnicy szyjnej [108]. Ponadto wykryto obniżony poziom waspiny w surowicy krwi u bezobjawowych pacjentów z chorobą niedokrwinną [110]. Zhang i wsp. wykazali również, że niskie stężenia waspiny są skorelowane z nasileniem choroby wieńcowej i ostrym zespołem wieńcowym [62].

Najbardziej zaskakujące badania przedstawił Lin i wsp., którzy wykazali w badaniu, że waspina jest w stanie zahamować postęp miażdżycowej blaszki z apolipoproteina E w modelu mysim. Potencjalny mechanizm mogący wyjaśniać zaistniałą sytuację jest częściowo związany z hamowaniem uszkodzeniem retikulum endoplazmatycznego poprzez apoptozę makrofagów wywołanego stresem oksydacyjnym [68].

Podsumowując wpływ waspiny na układ krążenia stwierdzono niewielką liczbę doniesień wykazujących podobne wyniki do naszych badań, w których nie stwierdza się różnic w stężeniach surowiczych waspiny u pacjentek z chorobami serca lub nadciśnienia tętniczego w porównaniu do kobiet, u których nie stwierdzono tych dolegliwości. W większości publikacji podkreśla się korzystną rolę w łagodzeniu postępującej miażdżycy co świadczy o ochronnej roli waspiny na naczynia krwionośne. Należy pamiętać tu o roli waspiny chroniącej przed uszkodzeniami naczyń w patomechanizmie działania różnych chorób metabolicznych, w tym cukrzycy [39,45,46,47,73].

Stwierdzono na podstawie naszych badań potwierdzonych innymi doniesieniami, że otyłość insulinooporność, cukrzyca typu 2 i nadciśnienie tętnicze są skorelowane ze stężeniem waspiny w surowicy krwi. Głównym celem naszych badań było sprawdzenie związku stężeń surowiczych i ekspresji tkankowej waspiny u pacjentek z rakiem błony śluzowej trzonu macicy. Waspina jest jedną z adipokin uwalnianych z tkanki tłuszczowej. U pacjentek otyłych dochodzi do przerostu adipocytów w tkance tłuszczowej. Ze względu na toczący się przewlekły stan zapalny w obrębie tego gruczołu, przerośnięte adipocyty stają się niedotlenione, a część z komórek ulega apoptozie. Rola waspiny w tym procesie nie jest do końca poznana. Waspina



hamuje apoptozę poprzez szlak kinazy 3-fosfatydyloinozytolu i kinazy białkowej B, który jest również powiązany z rozwojem raka jelita grubego. Prowadzi do braku zaprogramowanej śmierci komórek, w tym nowotworowych, co skutkuje wzrostem guza. Jednocześnie waspina wykazuje właściwości przeciwzapalne i uwrażliwiające na insulinę, co prawdopodobnie przekłada się na jej działanie antyproliferacyjne, które jest obserwowane w raku błony śluzowej trzonu macicy [63]. W naszych badaniach stwierdzono znacząco niższe stężenie waspiny u pacjentek z rakiem endometrium w stosunku do pacjentek z łagodnymi zmianami w endometrium. Podobne wyniki zaobserwowano także w przypadku podziału grupy kontrolnej na podgrupy w zależności od rozpoznania histopatologicznego. W grupie badanej stężenie surowicze waspiny było istotnie statystycznie niższe niż w grupie polipów endometrium oraz w stosunku do mięśniaków macicy. W chwili obecnej zostały opublikowane dwie prace oceniające stężenie surowicze waspiny u pacjentek z rakiem endometrium. W 2013 roku Erdogan i wsp. opublikowali badania prowadzone na 130 pacjentkach, 60 z rakiem endometrium oraz 70 pacjentek z łagodnymi schorzeniami endometrium [59]. Wykazali, że mediana stężeń waspiny była niższa u pacjentek z rakiem endometrium w porównaniu z grupą kontrolną (0,21 versus 0,39 ng/ml). Analiza w podgrupach różnych percentyli 50% CI, 75% CI i 95% CI również potwierdziła niższe stężenia waspiny w stosunku do grup kontrolnych. Ponadto porównanie najwyższego percentyla stężeń waspiny z najniższym percentylem wynosiło 17,04 ilorazu szans dla zachorowania na raka endometrium u pacjentek z najniższym percentylem. Ważnym doniesieniem jest fakt, iż obserwacja niskich stężeń mediany w grupie raków endometrium pozostawała istotna po skorygowaniu wyników o BMI, współczynnik HOMA-IR oraz ilościowy wskaźnik insulinowrażliwości (QUICKI).

W naszych badaniach biorąc pod uwagę krzywą ROC dla pacjentek z rakiem endometrium i łagodnymi zmianami błony śluzowej członu macicy, analizując pole pod krzywą AUC (0,88),

wykazano, iż przedoperacyjne stężenie surowicze waspiny może być dobrym testem diagnostycznym różnicującym zmiany łagodne od raków endometrium.

Rozpatrując otrzymane dane dotyczące wyglądu krzywych ROC, w zależności od stanu hormonalnego, AUC dla pacjentek przed menopauzalnych wynosi 0,76, a dla kobiet po menopauzalnych 0,92 co wskazuje, iż stężenia surowicze waspiny dla obu grup wiekowych spełniają kryteria dobrego testu diagnostycznego.

Ponadto wykazaliśmy, stosując model wieloczynnikowej regresji, iż waspina może być niezależnym czynnikiem chroniącym pacjentki przed zachorowaniem na raka endometrium. Wydaje się, iż najważniejszy mechanizm ochronny jest mechanizmem pośrednim, polegający na działaniu waspiny jako czynnika zmniejszającego insulinooporność tkankowa, przez co niweluje się znaczący czynnik ryzyka raka endometrium. Drugim czynnikiem, na który wpływa waspina, jest blokowanie cytokin działających w tkance tłuszczowej prozapalnie, co w konsekwencji hamuje przewlekły proces zapalny wraz z cytokinami, które działają proliferacyjnie i uczestniczą w karcynogenezie.

W badaniach prowadzonych przez Cymbaluk-Płoska i wsp. opublikowanych w 2018 roku, stwierdzono istotnie statystycznie niższe stężenie waspiny w surowicy krwi pacjentek z rakiem endometrium [80]. Badanie przeprowadzono na 168 pacjentkach, w tym 92 z potwierdzonym rakiem endometrium. Inne doniesienia przedstawił w swoich badaniach Fazeli i wsp., którzy analizowali stężenia surowicze waspiny w raku jelita grubego. Rak jelita grubego jest nowotworem zależnym od otyłości, ale nie skorelowanym z cukrzyca typu 2, insulinoopornością i estrogenami. Grupa badana liczyła tylko 39 pacjentów. Otrzymane wyniki były takie same bez uwzględnienia zmiennych takich jak wiek, BMI i WC. Stwierdzono istotnie statystycznie większe stężenie waspiny w surowicy krwi u pacjentek z rakiem jelita grubego w stosunku do grupy kontrolnej [79]. Erdogan i wsp. oceniali stężenia surowicze waspiny u pacjentów po operacjach raka jelita grubego wraz z grupą zdrowych ochotników nie

stwierdzili istotnej różnicy między grupami. Rozbieżności w doniesieniach mogą dotyczyć faktu, iż w tym badaniu dokonywano pomiarów surowiczych stężeń waspiny 2-4 tygodnie po przeprowadzeniu leczenia operacyjnego, gdzie usuwano dużą masę guza w sposób klasyczny (na otwarcie) lub laparoskopowo. Wysoce prawdopodobne jest, że sama interwencja chirurgiczna jako duża operacja mogła wpłynąć na wynik stężeń waspiny. Ponadto odstępy czasowe po usunięciu masy guza były na tyle duże, iż stężenie waspiny mogło ulec normalizacji [111].

Stężenia surowicze waspiny wydają się być najbardziej przebadane w rakach jelita grubego i raku błony śluzowej trzonu macicy. Istnieją również doniesienia dotyczące surowiczych stężeń waspiny w innych nowotworach. U pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy stężenia waspiny w surowicy krwi były istotnie statystycznie większe niż w grupie kontrolnej [112], natomiast w nowotworze zależnym od gospodarki węglowodanowej jakim jest prolactinoma, stężenia waspiny były niższe w stosunku do stężeń pacjentek z grupy kontrolnej. Wykazano także, że pacjentki z prolactinomą uzyskały wyższe wyniki wskaźnika HOMA-IR i wskaźnika insulinowrażliwości w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami [57].

W publikacji dotyczącej roli waspiny w nowotworzeniu naukowcy podali, iż stężenia waspiny były dodatnio skorelowane z intensywnością angiogenezy w przewlekłym zapaleniu wątroby. Głównym czynnikiem ryzyka raka wątrobowokomórkowego w chorobach wątroby jest zaawansowane zwłóknienie lub marskość, które są ściśle związane z nasileniem angiogenezy. Stężenie waspiny w surowicy i ekspresja mRNA w wątrobie są podwyższone u pacjentów z zaawansowanym zwłóknieniem lub marskością wątroby w przebiegu przewlekłego zapalenia wątroby. Wydaje się, że dane te pośrednio świadczą o roli waspiny w karcynogenezie raka wątroby [113].

Po przeanalizowaniu wszystkich wyników dotyczących stężeń waspiny u pacjentów z chorobą nowotworową można stwierdzić, że w przypadku nowotworów, w których występuje insulinooporność stężenie surowicze waspiny jest niższe.

Można wysnuć tezę, że waspina podobnie jak adiponektyna pełni rolę ochronną, a jej wysokie stężenie chroni przed zachorowaniem na raka endometrium. Jednak należy pamiętać, że w przypadku adiponektyny stężenia surowicze w przypadku pacjentek otyłych, z insulinoopornością i cukrzycą typu 2 są niższe niż u zdrowych kobiet, natomiast w przypadku waspiny, te stężenia są wysokie [49,75]. Waspina wydaje się być obiecującym białkiem wskaźnikowym mogącym być wykorzystywanym u pacjentek z nieprawidłowymi krwawieniami. Mechanizmy działania waspiny nie są tak dokładnie przebadane jak adiponektyny i wymagają dalszych badań.

Rozpatrując korelację stężeń waspiny z zaawansowaniem klinicznym raka endometrium, stwierdzono w naszych badaniach różnice w stężeniach surowiczych waspiny. W przypadku zmian bardziej zaawansowanych, stężenia waspiny były niższe w stosunku do mediany stężeń pacjentek z mniej zaawansowanym nowotworem. Nie stwierdzono różnic w stężeniach waspiny w zależności od zróżnicowania histopatologicznego nowotworu. Tylko w jednej publikacji przedstawiono dane dotyczące stężeń surowiczych waspiny w zależności od FIGO. Naukowcy podali, iż u pacjentek z zajęciem węzłów chłonnych lub naczyń chłonnych stwierdzono niższe poziomy waspiny w surowicy krwi. Niższe stężenia waspiny zaobserwowano również u pacjentek, gdzie nowotwór naciekał głębiej w mięśniówkę macicy [59]. Średnie poziomy waspiny były badane także między różnymi stopniami klasyfikacji guza i zostały odnotowane wyższe stężenia [1,1 ng/ml] u pacjentek z rakiem endometrium w I i II stopniu zaawansowania według Międzynarodowej Federacji Położnictwa i Ginekologii [FIGO] w stosunku do pacjentek z III i IV stadium zaawansowani klinicznego FIGO[0,52 ng/ml]. [80].

W publikacji Erdogan i wsp. pacjentki nie zostały podzielone na podgrupy w zależności od stadiu i gradingu, w związku z czym nie mamy porównawczych stężeń waspiny [59].

W raku jelita grubego tylko w pracy Kan i wsp. wykazano, że im większe zaawansowanie kliniczne nowotworu tym wyższe stężenie surowicze waspiny [40,1 pg/ml versus 27,4 pg/ml]. Autorzy podkreślili, iż waspina wydaje się być markerem, który może być stosowany do oceny progresji choroby [78].

W naszych badaniach przeanalizowaliśmy związek surowiczych stężeń przedoperacyjnych w stosunku do wznowy i całkowitego przeżycia pacjentek.

Średnie wyjściowe poziomy waspiny korelowały istotnie ze wznową choroby. Pacjentki prezentujące wartości powyżej mediany charakteryzował czas wolny od choroby dłuższy o 12,1 miesiąca. Wyniki były istotne statystycznie. Inaczej prezentowały się wyniki w grupie chorych na raka endometrium, co do związku stężeń surowiczych waspiny z całkowitym przeżyciem. Krzywe Kaplana-Meiera wykazały, że wysokie wyjściowe surowicze stężenia waspiny były związane z całkowitym czasem przeżycia pacjenta dłuższym o 14,4 miesiąca. Niestety w tym przypadku nie uzyskano poziomu istotności statystycznej,  $p=0,0521$ . Nie są dostępne inne publikacje, które rozważałyby możliwości zastosowania waspiny jako markera prognostycznego w raku endometrium.

W naszych badaniach oznaczaliśmy również ekspresję tkankowa waspiny u pacjentek po zabiegach diagnostycznych z wyskrobin oraz w materiale pooperacyjnym. Nie stwierdzono różnic w ekspresji waspiny w grupie badanej i kontrolnej w tych dwóch różnych punktach czasowych. W dostępnej literaturze nie spotkaliśmy wyników dotyczących ekspresji waspiny w tkance raka endometrium. Kan i wsp. oceniali ekspresję waspiny dokonując immunobarwień u pacjentów z rakiem jelita grubego. Ich badania wykazały, że pacjenci z zaawansowaną chorobą nowotworową mieli wyższą ekspresję waspiny w stosunku do pacjentów z niższym zaawansowaniem. Autorzy wysnuli podsumowanie, iż badania ekspresji waspiny wraz ze

stężeniem surowiczym waspiny sugerują, iż ten biomarker może być przydatny w prognozowaniu progresji nowotworu [78].

Badania własne pośrednio potwierdzają rolę waspiny jako modulatora insulinooporności, która towarzyszy często pacjentkom otyłym. Zarówno dostępne doniesienia jak i powyższa praca pozwala stwierdzić, iż rola tego białka jest bardzo istotna w procesie polepszenia insulinooporności tkanek.

Waspina wydaje się być białkiem, które mogłoby zostać wykorzystane w ginekologii onkologicznej jako białko wskaźnikowe u pacjentek z nieprawidłowymi krwawieniami z endometrium. Jego rola w prognostyce wydaje się nie być tak oczywista. Szczególnie po przeanalizowaniu badań jej ekspresji tkankowej w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu i stopnia zróżnicowania histopatologicznego raka endometrium.

Do rozważenia pozostają dalsze badania waspiny jako biomarkera wyodrębniającego pacjentki z grupy wysokiego ryzyka szybkiej wznowy. Jest to grupa kobiet, która wymaga wyjątkowej uwagi, ze względu na późniejsze trudności leczenia nawrotowego raka endometrium.

Obowiązkiem służby zdrowia jest poznanie czynników ryzyka chorób nowotworowych. Nie na wszystkie czynniki mamy wpływ i potrafimy je modyfikować, jednak powinniśmy edukować społeczeństwo, aby miało świadomość, iż utrzymanie prawidłowej masy ciała oraz zdrowe odżywianie się chroni przed wieloma chorobami w tym także nowotworami uwarunkowanymi nie tylko genetycznie ale i środowiskowo.

## ***VI. 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.

## ***VII. Bibliografia***

1. Inoue, M.; Okayama, A.; Fujita, M.; Enomoto, T.; Tanizawa, O.; Ueshima, H. A Case-Control Study on Risk Factors for Uterine Endometrial Cancer in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1994, 85, 346–350, doi:10.1111/j.1349-7006.1994.tb02365.x.
2. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer Endometrial Cancer and Oral Contraceptives: An Individual Participant Meta-Analysis of 27 276 Women with Endometrial Cancer from 36 Epidemiological Studies. *Lancet Oncol* 2015, 16, 1061–1070, doi:10.1016/S1470-2045(15)00212-0.
3. Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2018, 68, 394–424, doi:10.3322/caac.21492.
4. Kitchener, H.C.; Trimble, E.L.; Endometrial Cancer Working Group of the Gynecologic Cancer Intergroup Endometrial Cancer State of the Science Meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2009, 19, 134–140, doi:10.1111/IGC.0b013e3181995f90.
5. Renehan, A.G.; Zwahlen, M.; Egger, M. Adiposity and Cancer Risk: New Mechanistic Insights from Epidemiology. *Nat Rev Cancer* 2015, 15, 484–498, doi:10.1038/nrc3967.
6. Rodryg R.; Drews K.; Markowska, A.; Pawłowska, M.; Korcyl, M.; Markowska, J.; Type I and II Endometrial Cancer – a New Look at the Etiology and Clinical Course. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2015, 13, 5–10, doi:10.15557/CGO.2015.0001.
7. Reed, B.G.; Carr, B.R. The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation. In *Endotext*; Feingold, K.R., Anawalt, B., Boyce, A., Chrousos, G., de Herder, W.W., Dhatariya, K., Dungan, K., Hershman, J.M., Hofland, J., Kalra, S., Kaltsas, G., Koch, C., Kopp, P., Korbonits, M., Kovacs, C.S., Kuohung, W., Laferrère, B., Levy, M., McGee, E.A., McLachlan, R., Morley, J.E., New, M., Purnell, J., Sahay, R., Singer, F., Sperling,



- M.A., Stratakis, C.A., Trencce, D.L., Wilson, D.P., Eds.; MDText.com, Inc.: South Dartmouth (MA), 2000.
8. Mihm, M.; Gangooly, S.; Muttukrishna, S. The Normal Menstrual Cycle in Women. *Anim Reprod Sci* 2011, 124, 229–236, doi:10.1016/j.anireprosci.2010.08.030.
  9. McCampbell, A.S.; Walker, C.L.; Broaddus, R.R.; Cook, J.D.; Davies, P.J.A. Developmental Reprogramming of IGF Signaling and Susceptibility to Endometrial Hyperplasia in the Rat. *Lab Invest* 2008, 88, 615–626, doi:10.1038/labinvest.2008.29.
  10. Lacey, J.V.; Ioffe, O.B.; Ronnett, B.M.; Rush, B.B.; Richesson, D.A.; Chatterjee, N.; Langholz, B.; Glass, A.G.; Sherman, M.E. Endometrial Carcinoma Risk among Women Diagnosed with Endometrial Hyperplasia: The 34-Year Experience in a Large Health Plan. *Br J Cancer* 2008, 98, 45–53, doi:10.1038/sj.bjc.6604102.
  11. Tavassoli FA, Devilee P: Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours Series - Volume IV. Lyon, France: IARC Press | Breast Cancer Research | Full Text Available online: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr788> (accessed on 21 November 2021).
  12. Thomas, C.; Gustafsson, J.-Å. The Different Roles of ER Subtypes in Cancer Biology and Therapy. *Nat Rev Cancer* 2011, 11, 597–608, doi:10.1038/nrc3093.
  13. Gunter, M.J.; Hoover, D.R.; Yu, H.; Wassertheil-Smoller, S.; Manson, J.E.; Li, J.; Harris, T.G.; Rohan, T.E.; Xue, X.; Ho, G.Y.F.; et al. A Prospective Evaluation of Insulin and Insulin-like Growth Factor-I as Risk Factors for Endometrial Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008, 17, 921–929, doi:10.1158/1055-9965.EPI-07-2686.
  14. Saed, L.; Varse, F.; Baradaran, H.R.; Moradi, Y.; Khateri, S.; Friberg, E.; Khazaei, Z.; Gharahjeh, S.; Tehrani, S.; Sioofy-Khojine, A.-B.; et al. The Effect of Diabetes on the Risk of Endometrial Cancer: An Updated a Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Cancer* 2019, 19, 527, doi:10.1186/s12885-019-5748-4.

15. Chandran, U.; Bandera, E.V.; Williams-King, M.G.; Sima, C.; Bayuga, S.; Pulick, K.; Wilcox, H.; Zauber, A.G.; Olson, S.H. Adherence to the Dietary Guidelines for Americans and Endometrial Cancer Risk. *Cancer Causes Control* 2010, 21, 1895–1904, doi:10.1007/s10552-010-9617-3.
16. Goodman, M.T.; Hankin, J.H.; Wilkens, L.R.; Lyu, L.C.; McDuffie, K.; Liu, L.Q.; Kolonel, L.N. Diet, Body Size, Physical Activity, and the Risk of Endometrial Cancer. *Cancer Res* 1997, 57, 5077–5085.
17. Cavalieri, E.L.; Rogan, E.G. Depurinating Estrogen-DNA Adducts, Generators of Cancer Initiation: Their Minimization Leads to Cancer Prevention. *Clin Transl Med* 2016, 5, 12, doi:10.1186/s40169-016-0088-3.
18. Westin, S.N.; Broaddus, R.R.; Deng, L.; McCampbell, A.; Lu, K.H.; Lacour, R.A.; Milam, M.R.; Urbauer, D.L.; Mueller, P.; Pickar, J.H.; et al. Molecular Clustering of Endometrial Carcinoma Based on Estrogen-Induced Gene Expression. *Cancer Biol Ther* 2009, 8, 2126–2135, doi:10.4161/cbt.8.22.9740.
19. Constantine, G.D.; Kessler, G.; Graham, S.; Goldstein, S.R. Increased Incidence of Endometrial Cancer Following the Women’s Health Initiative: An Assessment of Risk Factors. *J Womens Health (Larchmt)* 2019, 28, 237–243, doi:10.1089/jwh.2018.6956.
20. Becker, S.; Dossus, L.; Kaaks, R. Obesity Related Hyperinsulinaemia and Hyperglycaemia and Cancer Development. *Arch Physiol Biochem* 2009, 115, 86–96, doi:10.1080/13813450902878054.
21. Simó, R.; Saez-Lopez, C.; Lecube, A.; Hernandez, C.; Fort, J.M.; Selva, D.M. Adiponectin Upregulates SHBG Production: Molecular Mechanisms and Potential Implications. *Endocrinology* 2014, 155, 2820–2830, doi:10.1210/en.2014-1072.

22. Simó, R.; Sáez-López, C.; Barbosa-Desongles, A.; Hernández, C.; Selva, D.M. Novel Insights in SHBG Regulation and Clinical Implications. *Trends Endocrinol Metab* 2015, 26, 376–383, doi:10.1016/j.tem.2015.05.001.
23. Bulun, S.E.; Simpson, E.R. Regulation of Aromatase Expression in Human Tissues. *Breast Cancer Res Treat* 1994, 30, 19–29, doi:10.1007/BF00682738.
24. Zhao, H.; Zhou, L.; Shangguan, A.J.; Bulun, S.E. Aromatase Expression and Regulation in Breast and Endometrial Cancer. *J Mol Endocrinol* 2016, 57, R19-33, doi:10.1530/JME-15-0310.
25. Blakemore, J.; Naftolin, F. Aromatase: Contributions to Physiology and Disease in Women and Men. *Physiology (Bethesda)* 2016, 31, 258–269, doi:10.1152/physiol.00054.2015.
26. McCullough, M.L.; Patel, A.V.; Patel, R.; Rodriguez, C.; Feigelson, H.S.; Bandera, E.V.; Gansler, T.; Thun, M.J.; Calle, E.E. Body Mass and Endometrial Cancer Risk by Hormone Replacement Therapy and Cancer Subtype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008, 17, 73–79, doi:10.1158/1055-9965.EPI-07-2567.
27. Calle, E.E.; Kaaks, R. Overweight, Obesity and Cancer: Epidemiological Evidence and Proposed Mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004, 4, 579–591, doi:10.1038/nrc1408.
28. Calle, E.E.; Rodriguez, C.; Walker-Thurmond, K.; Thun, M.J. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med* 2003, 348, 1625–1638, doi:10.1056/NEJMoa021423.
29. Wolin, K.Y.; Carson, K.; Colditz, G.A. Obesity and Cancer. *Oncologist* 2010, 15, 556–565, doi:10.1634/theoncologist.2009-0285.
30. Allott, E.H.; Hursting, S.D. Obesity and Cancer: Mechanistic Insights from Transdisciplinary Studies. *Endocr Relat Cancer* 2015, 22, R365-386, doi:10.1530/ERC-15-0400.

31. Lauby-Secretan, B.; Scoccianti, C.; Loomis, D.; Grosse, Y.; Bianchini, F.; Straif, K.; International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016, 375, 794–798, doi:10.1056/NEJMs1606602.
32. Li, Q.; Chen, R.; Moriya, J.; Yamakawa, J.; Sumino, H.; Kanda, T.; Takahashi, T. A Novel Adipocytokine, Visceral Adipose Tissue-Derived Serine Protease Inhibitor (Vaspin), and Obesity. *J Int Med Res* 2008, 36, 625–629, doi:10.1177/147323000803600402.
33. Hida, K.; Wada, J.; Eguchi, J.; Zhang, H.; Baba, M.; Seida, A.; Hashimoto, I.; Okada, T.; Yasuhara, A.; Nakatsuka, A.; et al. Visceral Adipose Tissue-Derived Serine Protease Inhibitor: A Unique Insulin-Sensitizing Adipocytokine in Obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005, 102, 10610–10615, doi:10.1073/pnas.0504703102.
34. Nakatsuka, A.; Wada, J.; Iseda, I.; Teshigawara, S.; Higashio, K.; Murakami, K.; Kanzaki, M.; Inoue, K.; Terami, T.; Katayama, A.; et al. Visceral Adipose Tissue-Derived Serine Proteinase Inhibitor Inhibits Apoptosis of Endothelial Cells as a Ligand for the Cell-Surface GRP78/Voltage-Dependent Anion Channel Complex. *Circ Res* 2013, 112, 771–780, doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.300049.
35. Vona-Davis, L.; Rose, D.P. Adipokines as Endocrine, Paracrine, and Autocrine Factors in Breast Cancer Risk and Progression. *Endocr Relat Cancer* 2007, 14, 189–206, doi:10.1677/ERC-06-0068.
36. Kwon, H.; Pessin, J.E. Adipokines Mediate Inflammation and Insulin Resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013, 4, 71, doi:10.3389/fendo.2013.00071.
37. Booth, A.; Magnuson, A.; Fouts, J.; Foster, M. Adipose Tissue, Obesity and Adipokines: Role in Cancer Promotion. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2015, 21, 57–74, doi:10.1515/hmbci-2014-0037.

38. Fain, J.N.; Buehrer, B.; Bahouth, S.W.; Tichansky, D.S.; Madan, A.K. Comparison of Messenger RNA Distribution for 60 Proteins in Fat Cells vs the Nonfat Cells of Human Omental Adipose Tissue. *Metabolism* 2008, 57, 1005–1015, doi:10.1016/j.metabol.2008.02.019.
39. Masur, K.; Vetter, C.; Hinz, A.; Tomas, N.; Henrich, H.; Niggemann, B.; Zänker, K.S. Diabetogenic Glucose and Insulin Concentrations Modulate Transcriptome and Protein Levels Involved in Tumour Cell Migration, Adhesion and Proliferation. *Br J Cancer* 2011, 104, 345–352, doi:10.1038/sj.bjc.6606050.
40. Simpson, E.R.; Mendelson, C.R. Effect of Aging and Obesity on Aromatase Activity of Human Adipose Cells. *Am J Clin Nutr* 1987, 45, 290–295, doi:10.1093/ajcn/45.1.290.
41. Simó, R.; Barbosa-Desongles, A.; Sáez-Lopez, C.; Lecube, A.; Hernandez, C.; Selva, D.M. Molecular Mechanism of TNF $\alpha$ -Induced Down-Regulation of SHBG Expression. *Mol Endocrinol* 2012, 26, 438–446, doi:10.1210/me.2011-1321.
42. Renehan, A.G.; Frystyk, J.; Flyvbjerg, A. Obesity and Cancer Risk: The Role of the Insulin-IGF Axis. *Trends Endocrinol Metab* 2006, 17, 328–336, doi:10.1016/j.tem.2006.08.006.
43. Vicennati, V.; Garelli, S.; Rinaldi, E.; Rosetti, S.; Zavatta, G.; Pagotto, U.; Pasquali, R. Obesity-Related Proliferative Diseases: The Interaction between Adipose Tissue and Estrogens in Post-Menopausal Women. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2015, 21, 75–87, doi:10.1515/hmbci-2015-0002.
44. Cavalieri, E.; Rogan, E. The Molecular Etiology and Prevention of Estrogen-Initiated Cancers: Ockham's Razor: Pluralitas Non Est Ponenda Sine Necessitate. Plurality Should Not Be Posited without Necessity. *Mol Aspects Med* 2014, 36, 1–55, doi:10.1016/j.mam.2013.08.002.

45. Vrachnis, N.; Iavazzo, C.; Iliodromiti, Z.; Sifakis, S.; Alexandrou, A.; Siristatidis, C.; Grigoriadis, C.; Botsis, D.; Creatsas, G. Diabetes Mellitus and Gynecologic Cancer: Molecular Mechanisms, Epidemiological, Clinical and Prognostic Perspectives. *Arch Gynecol Obstet* 2016, 293, 239–246, doi:10.1007/s00404-015-3858-z.
46. Friberg, E.; Orsini, N.; Mantzoros, C.S.; Wolk, A. Diabetes Mellitus and Risk of Endometrial Cancer: A Meta-Analysis. *Diabetologia* 2007, 50, 1365–1374, doi:10.1007/s00125-007-0681-5.
47. Ryu, T.Y.; Park, J.; Scherer, P.E. Hyperglycemia as a Risk Factor for Cancer Progression. *Diabetes Metab J* 2014, 38, 330–336, doi:10.4093/dmj.2014.38.5.330.
48. Tan, B.K.; Heutling, D.; Chen, J.; Farhatullah, S.; Adya, R.; Keay, S.D.; Kennedy, C.R.; Lehnert, H.; Randevara, H.S. Metformin Decreases the Adipokine Vaspin in Overweight Women with Polycystic Ovary Syndrome Concomitant with Improvement in Insulin Sensitivity and a Decrease in Insulin Resistance. *Diabetes* 2008, 57, 1501–1507, doi:10.2337/db08-0127.
49. Youn, B.-S.; Klötting, N.; Kratzsch, J.; Lee, N.; Park, J.W.; Song, E.-S.; Ruschke, K.; Oberbach, A.; Fasshauer, M.; Stumvoll, M.; et al. Serum Vaspin Concentrations in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2008, 57, 372–377, doi:10.2337/db07-1045.
50. Lees, B.; Leath, C.A. The Impact of Diabetes on Gynecologic Cancer: Current Status and Future Directions. *Curr Obstet Gynecol Rep* 2015, 4, 234–239, doi:10.1007/s13669-015-0127-x.
51. Blüher, M.; Rudich, A.; Klötting, N.; Golan, R.; Henkin, Y.; Rubin, E.; Schwarzfuchs, D.; Gepner, Y.; Stampfer, M.J.; Fiedler, M.; et al. Two Patterns of Adipokine and Other Biomarker Dynamics in a Long-Term Weight Loss Intervention. *Diabetes Care* 2012, 35, 342–349, doi:10.2337/dc11-1267.

52. DeFronzo, R.A.; Ferrannini, E.; Groop, L.; Henry, R.R.; Herman, W.H.; Holst, J.J.; Hu, F.B.; Kahn, C.R.; Raz, I.; Shulman, G.I.; et al. Type 2 Diabetes Mellitus. *Nat Rev Dis Primers* 2015, 1, 15019, doi:10.1038/nrdp.2015.19.
53. Klötting, N.; Berndt, J.; Kralisch, S.; Kovacs, P.; Fasshauer, M.; Schön, M.R.; Stumvoll, M.; Blüher, M. Vaspin Gene Expression in Human Adipose Tissue: Association with Obesity and Type 2 Diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 2006, 339, 430–436, doi:10.1016/j.bbrc.2005.11.039.
54. Kolonin, M.G., Ed.; *Adipose Tissue and Cancer*; Springer New York: New York, NY, 2013; ISBN 978-1-4614-7659-7.
55. Mayi, T.H.; Daoudi, M.; Derudas, B.; Gross, B.; Bories, G.; Wouters, K.; Brozek, J.; Caiazzo, R.; Raverdi, V.; Pigeyre, M.; et al. Human Adipose Tissue Macrophages Display Activation of Cancer-Related Pathways. *J Biol Chem* 2012, 287, 21904–21913, doi:10.1074/jbc.M111.315200.
56. Delort, L.; Kwiatkowski, F.; Chalabi, N.; Satih, S.; Bignon, Y.-J.; Bernard-Gallon, D.J. Central Adiposity as a Major Risk Factor of Ovarian Cancer. *Anticancer Res* 2009, 29, 5229–5234.
57. Ginis, Z.; Ucar, F.; Erdogan, S.; Ozturk, G.; Akyol, S.; Erden, G.; Arslan, M.S.; Delibasi, T. Serum Vaspin and Adiponectin Levels in Patients with Prolactinoma. *Scand J Clin Lab Invest* 2016, 76, 17–24, doi:10.3109/00365513.2015.1085080.
58. Kukla, M.; Mazur, W.; Bułdak, R.J.; Zwirska-Korczala, K. Potential Role of Leptin, Adiponectin and Three Novel Adipokines--Visfatin, Chemerin and Vaspin--in Chronic Hepatitis. *Mol Med* 2011, 17, 1397–1410, doi:10.2119/molmed.2010.00105.
59. Erdogan, S.; Sezer, S.; Baser, E.; Gun-Eryilmaz, O.; Gungor, T.; Uysal, S.; Yilmaz, F.M. Evaluating Vaspin and Adiponectin in Postmenopausal Women with Endometrial Cancer. *Endocr Relat Cancer* 2013, 20, 669–675, doi:10.1530/ERC-13-0280.

60. Brunetti, L.; Di Nisio, C.; Recinella, L.; Chiavaroli, A.; Leone, S.; Ferrante, C.; Orlando, G.; Vacca, M. Effects of Vaspin, Chemerin and Omentin-1 on Feeding Behavior and Hypothalamic Peptide Gene Expression in the Rat. *Peptides* 2011, 32, 1866–1871, doi:10.1016/j.peptides.2011.08.003.
61. Yamawaki, H.; Kuramoto, J.; Kameshima, S.; Usui, T.; Okada, M.; Hara, Y. Omentin, a Novel Adipocytokine Inhibits TNF-Induced Vascular Inflammation in Human Endothelial Cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2011, 408, 339–343, doi:10.1016/j.bbrc.2011.04.039.
62. Zhang, B.; Peng, W.; Li, H.; Lu, Y.; Zhuang, J.; Wang, K.; Su, Y.; Xu, Y. Plasma Vaspin Concentrations Are Decreased in Acute Coronary Syndrome, but Unchanged in Patients without Coronary Lesions. *Clin Biochem* 2013, 46, 1520–1525, doi:10.1016/j.clinbiochem.2013.06.028.
63. Pope, B.D.; Warren, C.R.; Parker, K.K.; Cowan, C.A. Microenvironmental Control of Adipocyte Fate and Function. *Trends Cell Biol* 2016, 26, 745–755, doi:10.1016/j.tcb.2016.05.005.
64. Wei, Z.; Peterson, J.M.; Wong, G.W. Metabolic Regulation by C1q/TNF-Related Protein-13 (CTRP13): Activation OF AMP-Activated Protein Kinase and Suppression of Fatty Acid-Induced JNK Signaling. *J Biol Chem* 2011, 286, 15652–15665, doi:10.1074/jbc.M110.201087.
65. George, S.M.; Ballard, R.; Shikany, J.M.; Crane, T.E.; Neuhausser, M.L. A Prospective Analysis of Diet Quality and Endometrial Cancer among 84,415 Postmenopausal Women in the Women’s Health Initiative. *Ann Epidemiol* 2015, 25, 788–793, doi:10.1016/j.annepidem.2015.05.009.
66. Batte, B.A.L.; Bruegl, A.S.; Daniels, M.S.; Ring, K.L.; Dempsey, K.M.; Djordjevic, B.; Luthra, R.; Fellman, B.M.; Lu, K.H.; Broaddus, R.R. Consequences of Universal



- MSI/IHC in Screening ENDOMETRIAL Cancer Patients for Lynch Syndrome. *Gynecol Oncol* 2014, 134, 319–325, doi:10.1016/j.ygyno.2014.06.009.
67. Park, J.; Morley, T.S.; Kim, M.; Clegg, D.J.; Scherer, P.E. Obesity and Cancer--Mechanisms Underlying Tumour Progression and Recurrence. *Nat Rev Endocrinol* 2014, 10, 455–465, doi:10.1038/nrendo.2014.94.
68. Lin, Y.; Zhuang, J.; Li, H.; Zhu, G.; Zhou, S.; Li, W.; Peng, W.; Xu, Y. Vaspin Attenuates the Progression of Atherosclerosis by Inhibiting ER Stress-Induced Macrophage Apoptosis in ApoE<sup>-/-</sup> Mice. *Mol Med Rep* 2016, 13, 1509–1516, doi:10.3892/mmr.2015.4708.
69. Meyer, L.A.; Broaddus, R.R.; Lu, K.H. Endometrial Cancer and Lynch Syndrome: Clinical and Pathologic Considerations. *Cancer Control* 2009, 16, 14–22, doi:10.1177/107327480901600103.
70. Clark, L.H.; Ko, E.M.; Kernodle, A.; Harris, A.; Moore, D.T.; Gehrig, P.A.; Bae-Jump, V. Endometrial Cancer Survivors' Perceptions of Provider Obesity Counseling and Attempted Behavior Change: Are We Seizing the Moment? *Int J Gynecol Cancer* 2016, 26, 318–324, doi:10.1097/IGC.0000000000000596.
71. Austin, H.; Austin, J.M.; Partridge, E.E.; Hatch, K.D.; Shingleton, H.M. Endometrial Cancer, Obesity, and Body Fat Distribution. *Cancer Res* 1991, 51, 568–572.
72. Beavis, A.L.; Cheema, S.; Holschneider, C.H.; Duffy, E.L.; Amneus, M.W. Almost Half of Women with Endometrial Cancer or Hyperplasia Do Not Know That Obesity Affects Their Cancer Risk. *Gynecol Oncol Rep* 2015, 13, 71–75, doi:10.1016/j.gore.2015.07.002.
73. von Loeffelholz, C.; Möhlig, M.; Arafat, A.M.; Isken, F.; Spranger, J.; Mai, K.; Randeva, H.S.; Pfeiffer, A.F.H.; Weickert, M.O. Circulating Vaspin Is Unrelated to Insulin

- Sensitivity in a Cohort of Nondiabetic Humans. *Eur J Endocrinol* 2010, 162, 507–513, doi:10.1530/EJE-09-0737.
74. Oberbach, A.; Kirsch, K.; Lehmann, S.; Schlichting, N.; Fasshauer, M.; Zarse, K.; Stumvoll, M.; Ristow, M.; Blüher, M.; Kovacs, P. Serum Vaspin Concentrations Are Decreased after Exercise-Induced Oxidative Stress. *Obes Facts* 2010, 3, 328–331, doi:10.1159/000321637.
75. Gulcelik, N.E.; Karakaya, J.; Gedik, A.; Usman, A.; Gurlek, A. Serum Vaspin Levels in Type 2 Diabetic Women in Relation to Microvascular Complications. *Eur J Endocrinol* 2009, 160, 65–70, doi:10.1530/EJE-08-0723.
76. Lee, M.K.; Jekal, Y.; Im, J.-A.; Kim, E.; Lee, S.H.; Park, J.-H.; Chu, S.H.; Chung, K.-M.; Lee, H.C.; Oh, E.G.; et al. Reduced Serum Vaspin Concentrations in Obese Children Following Short-Term Intensive Lifestyle Modification. *Clin Chim Acta* 2010, 411, 381–385, doi:10.1016/j.cca.2009.12.003.
77. Martos-Moreno, G.Á.; Kratzsch, J.; Körner, A.; Barrios, V.; Hawkins, F.; Kiess, W.; Argente, J. Serum Visfatin and Vaspin Levels in Prepubertal Children: Effect of Obesity and Weight Loss after Behavior Modifications on Their Secretion and Relationship with Glucose Metabolism. *Int J Obes (Lond)* 2011, 35, 1355–1362, doi:10.1038/ijo.2010.280.
78. Kan, J.-Y.; Lee, Y.-C.; Lin, Y.-D.; Ho, W.-Y.; Moi, S.-H. Effect of Baseline Characteristics and Tumor Burden on Vaspin Expression and Progressive Disease in Operable Colorectal Cancer. *Diagnostics (Basel)* 2020, 10, E801, doi:10.3390/diagnostics10100801.
79. Fazeli, M.S.; Dashti, H.; Akbarzadeh, S.; Assadi, M.; Aminian, A.; Keramati, M.R.; Nabipour, I. Circulating Levels of Novel Adipocytokines in Patients with Colorectal Cancer. *Cytokine* 2013, 62, 81–85, doi:10.1016/j.cyto.2013.02.012.

80. Cymbaluk-Płoska, A.; Chudecka-Głaz, A.; Jagodzińska, A.; Pius-Sadowska, E.; Sompolska-Rzechuła, A.; Machaliński, B.; Menkiszak, J. Evaluation of Biologically Active Substances Promoting the Development of or Protecting against Endometrial Cancer. *OncoTargets and Therapy* 2018, doi:10.2147/OTT.S155942.
81. Thorogood, A.; Mottillo, S.; Shimony, A.; Filion, K.B.; Joseph, L.; Genest, J.; Pilote, L.; Poirier, P.; Schiffrin, E.L.; Eisenberg, M.J. Isolated Aerobic Exercise and Weight Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Med* 2011, 124, 747–755, doi:10.1016/j.amjmed.2011.02.037.
82. Mai, V.; Kant, A.K.; Flood, A.; Lacey, J.V.; Schairer, C.; Schatzkin, A. Diet Quality and Subsequent Cancer Incidence and Mortality in a Prospective Cohort of Women. *Int J Epidemiol* 2005, 34, 54–60, doi:10.1093/ije/dyh388.
83. Mulholland, H.G.; Murray, L.J.; Cardwell, C.R.; Cantwell, M.M. Dietary Glycaemic Index, Glycaemic Load and Breast Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Br J Cancer* 2008, 99, 1170–1175, doi:10.1038/sj.bjc.6604618.
84. Cotillard, A.; Kennedy, S.P.; Kong, L.C.; Prifti, E.; Pons, N.; Le Chatelier, E.; Almeida, M.; Quinquis, B.; Levenez, F.; Galleron, N.; et al. Dietary Intervention Impact on Gut Microbial Gene Richness. *Nature* 2013, 500, 585–588, doi:10.1038/nature12480.
85. Bauer, P.V.; Hamr, S.C.; Duca, F.A. Regulation of Energy Balance by a Gut-Brain Axis and Involvement of the Gut Microbiota. *Cell Mol Life Sci* 2016, 73, 737–755, doi:10.1007/s00018-015-2083-z.
86. Le Chatelier, E.; Nielsen, T.; Qin, J.; Prifti, E.; Hildebrand, F.; Falony, G.; Almeida, M.; Arumugam, M.; Batto, J.-M.; Kennedy, S.; et al. Richness of Human Gut Microbiome Correlates with Metabolic Markers. *Nature* 2013, 500, 541–546, doi:10.1038/nature12506.

87. Goodpaster, B.H.; Delany, J.P.; Otto, A.D.; Kuller, L.; Vockley, J.; South-Paul, J.E.; Thomas, S.B.; Brown, J.; McTigue, K.; Hames, K.C.; et al. Effects of Diet and Physical Activity Interventions on Weight Loss and Cardiometabolic Risk Factors in Severely Obese Adults: A Randomized Trial. *JAMA* 2010, 304, 1795–1802, doi:10.1001/jama.2010.1505.
88. Curioni, C.C.; Lourenço, P.M. Long-Term Weight Loss after Diet and Exercise: A Systematic Review. *Int J Obes (Lond)* 2005, 29, 1168–1174, doi:10.1038/sj.ijo.0803015.
89. Liu, D.; Jiang, F.; Shan, Z.; Wang, B.; Wang, J.; Lai, Y.; Chen, Y.; Li, M.; Liu, H.; Li, C.; et al. A Cross-Sectional Survey of Relationship between Serum TSH Level and Blood Pressure. *J Hum Hypertens* 2010, 24, 134–138, doi:10.1038/jhh.2009.44.
90. Kang, J.H.; Kueck, A.S.; Stevens, R.; Curhan, G.; De Vivo, I.; Rosner, B.; Alexander, E.; Tworoger, S.S. A Large Cohort Study of Hypothyroidism and Hyperthyroidism in Relation to Gynecologic Cancers. *Obstet Gynecol Int* 2013, 2013, 743721, doi:10.1155/2013/743721.
91. Acharya, S.; Esthappan, J.; Badiyan, S.; DeWees, T.A.; Tanderup, K.; Schwarz, J.K.; Grigsby, P.W. Medically Inoperable Endometrial Cancer in Patients with a High Body Mass Index (BMI): Patterns of Failure after 3-D Image-Based High Dose Rate (HDR) Brachytherapy. *Radiother Oncol* 2016, 118, 167–172, doi:10.1016/j.radonc.2015.12.019.
92. Zhou, G.; Myers, R.; Li, Y.; Chen, Y.; Shen, X.; Fenyk-Melody, J.; Wu, M.; Ventre, J.; Doebber, T.; Fujii, N.; et al. Role of AMP-Activated Protein Kinase in Mechanism of Metformin Action. *J Clin Invest* 2001, 108, 1167–1174, doi:10.1172/JCI13505.
93. Koiou, E.; Tziomalos, K.; Dinas, K.; Katsikis, I.; Kalaitzakis, E.; Delkos, D.; Kandaraki, E.A.; Panidis, D. The Effect of Weight Loss and Treatment with Metformin on Serum

- Vaspin Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr J* 2011, 58, 237–246, doi:10.1507/endocrj.k10e-330.
94. Jalving, M.; Gietema, J.A.; Lefrandt, J.D.; de Jong, S.; Reyners, A.K.L.; Gans, R.O.B.; de Vries, E.G.E. Metformin: Taking Away the Candy for Cancer? *Eur J Cancer* 2010, 46, 2369–2380, doi:10.1016/j.ejca.2010.06.012.
95. Rosen, H. Is Obesity A Disease or A Behavior Abnormality? Did the AMA Get It Right? *Mo Med* 2014, 111, 104–108.
96. Soliman, P.T.; Bassett, R.L.; Wilson, E.B.; Boyd-Rogers, S.; Schmeler, K.M.; Milam, M.R.; Gershenson, D.M.; Lu, K.H. Limited Public Knowledge of Obesity and Endometrial Cancer Risk: What Women Know. *Obstet Gynecol* 2008, 112, 835–842, doi:10.1097/AOG.0b013e318187d022.
97. Khandekar, M.J.; Cohen, P.; Spiegelman, B.M. Molecular Mechanisms of Cancer Development in Obesity. *Nat Rev Cancer* 2011, 11, 886–895, doi:10.1038/nrc3174.
98. Ohashi, K.; Shibata, R.; Murohara, T.; Ouchi, N. Role of Anti-Inflammatory Adipokines in Obesity-Related Diseases. *Trends Endocrinol Metab* 2014, 25, 348–355, doi:10.1016/j.tem.2014.03.009.
99. Nakamura, K.; Sano, S.; Fuster, J.J.; Kikuchi, R.; Shimizu, I.; Ohshima, K.; Katanasaka, Y.; Ouchi, N.; Walsh, K. Secreted Frizzled-Related Protein 5 Diminishes Cardiac Inflammation and Protects the Heart from Ischemia/Reperfusion Injury. *J Biol Chem* 2016, 291, 2566–2575, doi:10.1074/jbc.M115.693937.
100. Soler, M.; Chatenoud, L.; Negri, E.; Parazzini, F.; Franceschi, S.; la Vecchia, C. Hypertension and Hormone-Related Neoplasms in Women. *Hypertension* 1999, 34, 320–325, doi:10.1161/01.hyp.34.2.320.

101. Aune, D.; Sen, A.; Vatten, L.J. Hypertension and the Risk of Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control and Cohort Studies. *Sci Rep* 2017, 7, 44808, doi:10.1038/srep44808.
102. Cust, A.E.; Allen, N.E.; Rinaldi, S.; Dossus, L.; Friedenreich, C.; Olsen, A.; Tjønneland, A.; Overvad, K.; Clavel-Chapelon, F.; Boutron-Ruault, M.-C.; et al. Serum Levels of C-Peptide, IGFBP-1 and IGFBP-2 and Endometrial Cancer Risk; Results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2007, 120, 2656–2664, doi:10.1002/ijc.22578.
103. Seebacher V.; Bergmeister B.; Grimm C.; Koelbl H.; Reinthaller A., Polterauer S.; The prognostic role of metformin in patients with endometrial cancer: a retrospective study; *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016 Aug;203:291-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.06.013.
104. Du F.M.; Kuang H.Y.; Duan B.H.; Liu D.N.; Yu X.Y; Effects of thyroid hormone and depression on common components of central obesity.*J Int Med Res*. 2019 Jul;47(7):3040-3049. doi: 10.1177/0300060519851624.
105. Li Q.; Chen R.; Moriya J.; Yamakawa J.; Sumino H.; Kanda T.; Takahashi T.J.; A novel adipocytokine, visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (vaspin), and obesity. *Int Med Res*. 2008 Jul-Aug;36(4):625-9. doi: 10.1177/147323000803600402.
106. Klötting, N.; Kovacs, P.; Kern, M.; Heiker, J.T.; Fasshauer, M.; Schön, M.R.; Stumvoll, M.; Beck-Sickinger, A.G.; Blüher, M. Central Vaspin Administration Acutely Reduces Food Intake and Has Sustained Blood Glucose-Lowering Effects. *Diabetologia* 2011, 54, 1819–1823, doi:10.1007/s00125-011-2137-1.
107. Franz, M.J.; VanWormer, J.J.; Crain, A.L.; Boucher, J.L.; Histon, T.; Caplan, W.; Bowman, J.D.; Pronk, N.P. Weight-Loss Outcomes: A Systematic Review and Meta-

- Analysis of Weight-Loss Clinical Trials with a Minimum 1-Year Follow-Up. *J Am Diet Assoc* 2007, 107, 1755–1767, doi:10.1016/j.jada.2007.07.017.
108. Kadoglou, N.P.E.; Gkontopoulos, A.; Kapelouzou, A.; Fotiadis, G.; Theofilogiannakos, E.K.; Kottas, G.; Lampropoulos, S. Serum Levels of Vaspin and Visfatin in Patients with Coronary Artery Disease-Kozani Study. *Clin Chim Acta* 2011, 412, 48–52, doi:10.1016/j.cca.2010.09.012.
109. Xu, C.; Yang, X.; Liu, W.; Yuan, H.; Yu, C.; Gao, L.; Zhao, J. Thyroid Stimulating Hormone, Independent of Thyroid Hormone, Can Elevate the Serum Total Cholesterol Level in Patients with Coronary Heart Disease: A Cross-Sectional Design. *Nutr Metab (Lond)* 2012, 9, 44, doi:10.1186/1743-7075-9-44.
110. Körner, A.; Neef, M.; Friebe, D.; Erbs, S.; Kratzsch, J.; Dittrich, K.; Blüher, S.; Kapellen, T.M.; Kovacs, P.; Stumvoll, M.; et al. Vaspin Is Related to Gender, Puberty and Deteriorating Insulin Sensitivity in Children. *Int J Obes (Lond)* 2011, 35, 578–586, doi:10.1038/ijo.2010.196.
111. Erdogan, S.; Yilmaz, F.M.; Yazici, O.; Yozgat, A.; Sezer, S.; Ozdemir, N.; Uysal, S.; Purnak, T.; Sendur, M.A.; Ozaslan, E. Inflammation and Chemerin in Colorectal Cancer. *Tumour Biol* 2016, 37, 6337–6342, doi:10.1007/s13277-015-4483-y.
112. Jabbari, S.; Hedayati, M.; Yaghmaei, P.; Parivar, K. Medullary Thyroid Carcinoma--Circulating Status of Vaspin and Retinol Binding Protein-4 in Iranian Patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015, 16, 6507–6512, doi:10.7314/apjcp.2015.16.15.6507.
113. Kukla, M.; Waluga, M.; Sawczyn, T.; Berdowska, A.; Kajor, M.; Boryczka, G.; Stygar, D.; Gabriel, A.; Zwirska-Korczala, K.; Hartleb, M. Serum Vaspin May Be a Good Indicator of Fibrosis in Chronic Hepatitis C and Is Not Altered by Antiviral Therapy. *Pol J Pathol* 2012, 63, 213–220, doi:10.5114/pjp.2012.32767. 12.32767.

## ***VIII. Spis tabel i rycin***

### **Spis tabel**

Tabela 1 - Ocena odsetka rozpoznań histopatologicznych w zależności od stanu cywilnego pacjentek.....	48
Tabela 2 - Ocena odsetka rozpoznań histopatologicznych w zależności od wykształcenia pacjentek.....	49
Tabela 3 - Ocena odsetka rozpoznań histopatologicznych w zależności od miejsca zamieszkania pacjentek .....	49
Tabela 4 - Ocena odsetka rozpoznań histopatologicznych w zależności od statusu hormonalnego pacjentek .....	50
Tabela 5 - Ocena odsetka rozpoznań histopatologicznych w zależności od nadciśnienia tętniczego .....	50
Tabela 6 - Ocena odsetka rozpoznań histopatologicznych w zależności od występowania cukrzycy typu 2 .....	51
Tabela 7 - Ocena odsetka rozpoznań histopatologicznych w zależności od występowania chorób tarczycy .....	51
Tabela 8 - Ocena odsetka rozpoznań histopatologicznych w zależności od BMI .....	52
Tabela 9 - Ocena odsetka rozpoznań histopatologicznych w zależności od WC .....	53
Tabela 10 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek z prawidłową masą ciała w stosunku do pacjentek z nadwagą .....	55
Tabela 11 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek z nadwagą i otyłością .....	55
Tabela 12 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek z prawidłową masą ciała i otyłością .....	56
Tabela 13 - Korelacja stężenia surowiczego waspiny ze wskaźnikiem BMI.....	56



Tabela 14 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek w zależności od WC.....	58
Tabela 15 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek w zależności od występowania nadciśnienia tętniczego .....	58
Tabela 16 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek w zależności od występowania cukrzycy typu II. ....	59
Tabela 17 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek z grupy badanej i grupy kontrolnej.....	61
Tabela 18 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek z rakami endometrium i pacjentek z polipami endometrium.....	62
Tabela 19 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek z rakami endometrium i mięśniakami macicy.....	63
Tabela 20 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek z polipami endometrium i mięśniakami macicy.....	63
Tabela 21 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek z pobrań diagnostycznych oraz przed leczeniem operacyjnym.....	66
Tabela 22 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek w zależności od zaawansowania klinicznego raka endometrium .....	68
Tabela 23 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek w zależności od zróżnicowania histopatologicznego raka endometrium: G1 versus G2 .....	69
Tabela 24 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek w zależności od zróżnicowania histopatologicznego raka endometrium: G2 versus G3 .....	69
Tabela 25 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek w zależności od zróżnicowania histopatologicznego raka endometrium: G1 versus G3 .....	70
Tabela 26 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek w zależności od głębokości naciekania błony mięśniowej trzonu macicy .....	71

Tabela 27 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek w zależności od naciekania przestrzeni limfatycznych .....	71
Tabela 28 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek w zależności od występowania angioinwazji .....	72
Tabela 29 - Stężenia waspiny w surowicy krwi u pacjentek w zależności od występowania przerzutów w węzłach chłonnych .....	73
Tabela 30 - Ocena waspiny jako niezależnego czynnika ryzyka raka endometrium według modelu wieloczynnikowej regresji.....	75
Tabela 31 - Ocena czułości i swoistości waspiny w zależności od statusu hormonalnego pacjentek.....	86
Tabela 32 - Jedno i wieloczynnikowa analiza regresji Coxa dotycząca czasu wolnego od choroby oraz całkowitego przeżycia pacjentek uwzględniająca znane czynniki ryzyka jak wiek, FIGO, Grade oraz stężenia surowicze waspiny.....	91
Tabela 33 - Ocena ekspresji waspiny w grupie kontrolnej oraz w grupie badanej w zależności od zróżnicowania histopatologicznego nowotworu .....	93

## Spis rycin

Rycina 1 – Charakterystyka badanej grupy pacjentek w zależności od stanu cywilnego.....	40
Rycina 2 – Charakterystyka badanej grupy pacjentek w zależności od wykształcenia .....	41
Rycina 3 – Charakterystyka badanej grupy pacjentek w zależności od miejsca zamieszkania .....	41
Rycina 4 – Charakterystyka badanej grupy pacjentek w zależności od statusu hormonalnego pacjentek.....	42
Rycina 5 – Charakterystyka badanej grupy pacjentek w zależności od nadciśnienia tętniczego .....	43
Rycina 6 – Charakterystyka badanej grupy pacjentek w zależności od poziomu glikemii naczczzo .....	43
Rycina 7 – Charakterystyka badanej grupy pacjentek w zależności od występowania cukrzycy typu 2.....	44
Rycina 8 – Charakterystyka badanej grupy pacjentek w zależności od występowania chorób tarczycy .....	45
Rycina 9 – Charakterystyka badanej grupy pacjentek w zależności od BMI .....	45
Rycina 10 – Charakterystyka badanej grupy pacjentek w zależności od obwodu talii.....	46
Rycina 11 - Graficzne przedstawienie mediany stężeń waspiny w grupie badanej i grupie kontrolnej .....	62
Rycina 12 - Przedstawia krzywą ROC dla białka waspiny względem grupy badanej i kontrolnej .....	77
Rycina 13 - Krzywa ROC dla białka waspiny względem zróżnicowania histopatologicznego.....	80
Rycina 14 - Przedstawia krzywa ROC dla białka waspiny w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego .....	83

Rycina 15 - Krzywe Kaplana-Meiera dla wznowy pacjentek z rakiem endometrium.....	88
Rycina 16 - Krzywe Kaplana-Meiera dla całkowitego przeżycia pacjentek z rakiem endometrium.....	89
Rycina 17 - Ocena według skali IRS ekspresji tkankowej waspiny w grupie badanej i kontrolnej .....	94
Rycina 18 - Zdjęcia .....	95