# **7. STRESZCZENIE**

Rak endometrium jest jednym z najczęściej występującch nowotworów narządu rodnego na świecie i cechuje się wysoką i wciąż wzrastającą zachorowalnością, zarówno u kobiet przed, jak i w okresie pomenopauzalnym. Diagnostyka raka endometrium ciągle jest niedoskonała, dlatego też nowotwór ten wykrywany jest zbyt późno i w zaawansowanym stadium. Obecnie ciągle poszukuje się nowych wysoce czułych i specyficznych markerów nowotworowych, które umożliwiłyby wczesną wykrywalność tego nowotworu. Wśród nich wyróżnić można miedzy innymi cytokiny, metaloproteinazy (MMPs) i ich tkankowe inhibitory (TIMPs).

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej była ocena stężeń i przydatności diagnostycznej wybranych cytokin (M-CSF, VEGF), metaloproteinaz (MMP-2, MMP-9) i ich tkankowych inhibitorów (TIMP-1, TIMP-2) w osoczu chorych na raka endometrium *(carcinoma endometrioides).*

Badaniami objęto 80 chorych na raka endometrium w I i II stopniu zaawansowania nowotworu. Grupy kontrolne stanowiły pacjentki ze zmianami łagodnymi (mięśniakami macicy – *myoma uteri*) oraz grupa osób zdrowych (po 40 osób).

Cytokiny (M-CSF, VEGF), metaloproteinazy (MMP-2, MMP-9) i ich tkankowe inhibitory (TIMP-1, TIMP-2) oznaczono metodą immunoenzymatyczną – ELISA, natomiast CA 125 metodą chemiluminescencyjną – CMIA. Przydatność diagnostyczną badanych parametrów określono za pomocą czułości i swoistości diagnostycznej, wartości predykcyjnej wyniku dodatniego (PPV) i ujemnego (NPV). Moc diagnostyczną badań określono w oparciu o analizę pola pod krzywą ROC – AUC.

Wykazano znamiennie wyższe stężenia cytokin VEGF i M-CSF, podobnie jak markera CA 125, w osoczu chorych na raka endometrium w porównaniu z grupami kontrolnymi, co może sugerować ich wydzielanie przez komórki nowotworowe. Zaobserwowano, iż cytokina M-CSF może być przydatna w diagnostyce różnicowej chorych na raka endometrium z chorymi ze zmianami łagodnymi. Najwyższą przydatnością diagnostyczną, ocenianą na podstawie czułości i swoistości diagnostycznej oraz dodatniej i ujemnej wartości predykcyjnej cechowały się oznaczenia VEGF, a wartości te wzrastały wyraźnie wraz z zaawansowaniem raka i w łącznej analizie
z CA 125. Najwyższą mocą diagnostyczną badań w diagnostyce raka endometrium cechowały się oznaczenia VEGF, a wyraźny wzrost AUC otrzymano również wraz z zaawansowaniem raka i przy łącznej analizie z markerem CA 125.

Przeprowadzone badania sugerują przydatność diagnostyczną badanych parametrów, z wyjątkiem TIMP-1, w diagnostyce raka endometrium, a zwłaszcza M-CSF i VEGF, jako przyszłych markerów nowotworowych w diagnostyce raka endometrium, jednakże w łącznej analizie z markerem CA 125 jako nowy panel diagnostyczny.

# **8. SUMMARY**

Endometrial cancer is one of the most common cancers of reproductive organ
in the world and it is characterised by high and increasing incidence, both in premenopausal and postmenopausal women. Diagnostics of endometrial cancer is still imperfect, therefore this cancer is detected too late and in its advanced stage. New highly sensitive and specific tumor markers, which would enable an early detection of the said cancer, have been still looked for. The said tumor markers, including cytokines, metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs), can be distinguished.

The aim of this doctoral dissertation was to make an assessment the concentration and diagnostic utility of selected cytokines (M-CSF, VEGF), metalloproteinases (MMP-2, MMP-9) and their tissue inhibitors (TIMP-1, TIMP-2) in the plasma of endometrial cancer patients *(carcinoma endometrioides).*

The study included 80 patients with stage 1 and stage 2 endometrial cancer.
The control groups included patients with benign lesions - uterine myoma (*myoma uteri)*and the group of healthy subjects (40 persons in each group, respectively).

Cytokines (M-CSF, VEGF), metalloproteinases (MMP-2, MMP-9) and their tissue inhibitors (TIMP-1, TIMP-2) were investigated with immunoenzymathic method (the ELISA method), while CA 125 was indicated by chemiluminescence method (the CMIA method). The diagnostic utility of the tested parameters was determined by means of diagnostic sensitivity and specificity, as well as the predictive value of positive (PPV) and negative (NPV) results. The diagnostic power of the tests was determined basing on the field analysis under the ROC – AUC curve.

The significantly higher concentration of VEGF and M-CSF cytokines, similarly to CA 125, was demonstrated in the plasma of patients with endometrial cancer compared to control groups, which may suggest their secretion by cancer cells.

It has been observed that the M-CSF cytokine may be useful in the differential diagnosis of endometrial cancer patients with benign lesions patients. The VEGF assays showed the highest diagnostic utility, assessed on the basis of diagnostic sensitivity and specificity as well as positive and negative predictive values. Those values increased significantly with the tumor stage of the endometrial cancer and in combined analysis with CA 125. The VEGF assays had the highest diagnostic usefulness in endometrial cancer diagnostics, and the significant increase of AUC was also obtained with the tumor stage severity of the cancer and in the combined analysis of tested parameters with marker
CA 125.

 The conducted research indicate the diagnostic utility of the examined parameters,

with the exception of TIMP-1, in the diagnostics of endometrial cancer, especially M-CSF and VEGF as future tumor markers in the diagnosis of endometrial cancer, however in the total analysis with CA 125.