

Ocena stężenia i przydatności diagnostycznej metaloproteinazy-9 i markera CA 125 u chorych we wczesnych stadiach zaawansowania klinicznego raka endometrium

The plasma levels and diagnostic utility of matrix metalloproteinase-9 and marker CA 125 in patients with early stages of endometrial cancer

Emilia Lubowicka¹, Monika Zbucka-Krętowska², Emilia Mklif³, Iwona Sidorkiewicz²,
Monika Zajkowska⁴, Maciej Szmikowski⁴, Sławomir Ławicki⁴

¹Samodzielna Pracownia Medycyny Estetycznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

²Klinika Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

³Klinika Leczenia Niepłodności, Ginekologii i Położnictwa Bocian, Białystok

⁴Zakład Diagnostyki Biochemicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Streszczenie

Rak endometrium jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych u kobiet, a jego wczesne rozpoznanie wiąże się ze zwiększeniem wskaźnika przeżywalności. Do wykrywania tego typu nowotworu najczęściej przyczyniają się niepokojące krwawienia zgłaszane przez kobiety podczas wizyt ginekologicznych. Jedną z przyczyn późnego rozpoznania nowotworu jest m.in. niska czułość i swoistość dotychczas stosowanych markerów. Dlatego też, poszukuje się innych markerów nowotworowych, które mogłyby we wczesnych stadiach zaawansowania być pomocne w ustaleniu rozpoznania choroby.

Celem pracy była ocena stężenia i przydatności diagnostycznej metaloproteinazy-9 (MMP-9) oraz markera porównawczego CA 125 u pacjentek z rakiem endometrium.

Grupę badaną stanowiło 70 kobiet ze zdiagnozowanym I lub II stopniem zaawansowania raka endometrium. Grupę kontrolną natomiast stanowiło 30 kobiet zdrowych. MMP-9 została oznaczona w osoczu krwi metodą immunoenzymatyczną (ELISA), a CA 125 metodą chemiluminescencyjną (CMIA). Przydatność diagnostyczna została określona w oparciu o parametry takie jak czułość (SE) i swoistość (SP) diagnostyczna oraz wartości predykcyjne wyniku dodatniego (PPV) i ujemnego (NPV).

Na podstawie analizy otrzymanych wyników badań stwierdzono, że MMP-9 wykazała wyższe wartości SE (I-47,50%; II-56,57%; I+II-51,43%) oraz PPV (I-90,48%; II-89,47%; I+II-94,75%) i NPV (I-57,14%; II-68,29%; I+II-45,16%) w porównaniu do CA 125 (SE: I-12,50%; II-40%; I+II-24,29%, PPV: I-71,43%; II-85,71%; I+II-89,47%, NPV: I-44,44%; II-60,87%; I+II-34,57%) we wszystkich badanych stopniach zaawansowania raka endometrium. Łączna analiza obu parametrów spowodowała wyraźny wzrost SE (I-50%; II-76,67%; I+II-61,43%) i NPV (I-56,52%; II-78,79%; I+II-49,06%) w każdym z przypadków.

Wyniki te sugerują przydatność obu badanych parametrów w diagnostyce raka endometrium, co może stanowić cenne badanie kliniczne pod postacią panelu diagnostycznego stosowanego we wczesnej diagnostyce raka endometrium.

Abstract

Endometrial cancer is one of the most common malignancies in women, and early diagnosis is associated with an increase in survival rate. The most common cause for detecting this type of cancer is bleeding reported by women during gynecological visits. The cause of late detection is insufficient sensitivity and specificity of commonly used tumor markers. That is why, search of new candidates for tumor markers, which could at the earliest stage of the disease indicate the appearance of disturbing changes is still sought.

The aim of this study was to assess the concentration and diagnostic utility of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and CA125 in patients with endometrial cancer.

The study group consisted of 70 women with diagnosed stage I or II of endometrial cancer. The control group consisted of 30 healthy women. MMP-9 was determined in blood plasma by the immunoenzymatic method (ELISA), CA125 by chemiluminescence method (CMIA). Diagnostic utility was determined based on parameters such as sensitivity (SE), diagnostic specificity (SP), positive (PPV) and negative (NPV) predictive values.

Based on the analysis of the obtained results, MMP-9 showed higher SE (I-47.50%; II-56.57%; I+II-51.43%), PPV (I-90.48%; II-89.47%; I+II-94.75%) and NPV (I-57.14%; II-68.29%; I+II-45.16%) when compared to CA125 (SE: I-12.50%; II-40%; I+II-24.29%, PPV: I-71.43%; II-85.71%; I+II-89.47%),

NPV: I-44.44%; II-60.87%; I+II-34.57%, respectively) in all examined endometrial cancer stages. The combined analysis of both parameters resulted in increase of SE (I-50%; II-76.67%; I+II-61.43%) and NPV (I-56.52%; II-78.79%; I+II-49.06%) in each case.

These results suggest the usefulness of both examined parameters in the diagnosis of endometrial cancer, which may be a valuable clinical examination in the form of diagnostic panel used in early diagnosis.

Słowa kluczowe: markery nowotworowe, metaloproteinaza-9 (MMP-9), metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej (MMPs), rak endometrium

Keywords: endometrial cancer, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), matrix metalloproteinases (MMPs), tumor markers

Wstęp

Rak endometrium, nazywany również rakiem błony śluzowej trzonu macicy, jest jednym z najczęściej występujących nowotworów narządu rodowego u kobiet i rozwija się najczęściej w wieku postmenopauzalnym (średni wiek w chwili rozpoznania – 62 lata). Według światowych statystyk, w przypadku chorych na raka endometrium, średni wskaźnik przeżyć 5-letnich oraz 10-letnich wynosi odpowiednio 82% i 72%. Za jeden z objawów raka trzonu macicy u kobiet w okresie postmenopauzalnym, są nieprawidłowe krwawienia. Jednakże ze względu na rosnący wskaźnik zachorowalności, zwłaszcza u kobiet w okresie premenopauzalnym lub okołomenopauzalnym rak trzonu macicy często rozpoznawany jest w stadiach zaawansowanych, co wiąże się z relatywnie wysokimi wskaźnikami umieralności [1, 2].

W diagnostyce raka endometrium istotne znaczenie przypisuje się badaniom markerów w wykrywaniu nawrotów oraz monitorowaniu odpowiedzi na leczenie. Wśród klasycznych markerów dla nowotworów ginekologicznych wyróżnia się, m.in. CA 125, HE-4 oraz CA 15-3, jakkolwiek nadal użyteczność wyników tych badań jest przedmiotem licznych analiz i weryfikacji [3, 4, 5]. Rozpoznanie choroby w jak najwcześniejszym stadium zaawansowania, a więc przed pojawieniem się przerzutów do węzłów chłonnych oraz przerzutów odległych, jest jednym z głównych celów współczesnej onkologii [6, 7]. Ze względu na stosunkowo niską czułość i swoistość diagnostyczną klasycznych markerów nowotworowych głównie we wczesnych stadiach zaawansowania choroby, ważne jest poszukiwanie nowych biomarkerów, którymi mogłyby być między innymi metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej (MMPs) [8].

Degradacja błony podstawnej naczyń, stanowiącej główną barierę uniemożliwiającą migrację komórek nowotworowych, jest jednym z elementów inwazji nowotworu. Metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej należą do grupy enzymów proteolitycznych,

zdolnych do niszczenia białek macierzy pozakomórkowej [9, 10]. Uważa się, że metaloproteinaza-9, określana jako żelatynaza B, może odgrywać znaczącą rolę w procesie progresji nowotworu, ze względu jej zdolność do degradacji białek strukturalnych błon podstawnych, m.in. kolagenu typu IV [11]. Dostępne dane literaturowe wskazują na istotną rolę MMP-9 w progresji różnych nowotworów, m.in. w raku płuc [12], jelita grubego [13], piersi [14], a także w nowotworach narządu rodowego u kobiet [15, 16]. Dlatego też, celem niniejszej pracy była ocena stężenia i przydatności diagnostycznej metaloproteinazy 9 (MMP-9) oraz antygenu CA 125 u pacjentek z rakiem endometrium oraz porównanie uzyskanych wyników z grupą kontrolną (osoby zdrowe). Na podstawie wyliczenia odpowiednich wskaźników diagnostycznych: czułości oraz swoistości diagnostycznej, wartości predykcyjnej wyniku dodatniego i ujemnego (PPV, NPV) dokonano oceny przydatności diagnostycznej metaloproteinazy 9. Dodatkowo, łączne badania obu tych parametrów, mogłyby być użyteczne we wczesnym rozpoznaniu raka endometrium.

Materiał i metody

Opis grupy badanej i kontrolnej przedstawiono w tabeli I. Do badań zakwalifikowano 70 pacjentek z Kliniki Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, w wieku 44-73 lata, z rozpoznaniem rakiem endometrium. Badane chore zostały podzielone na grupy w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu wg klasyfikacji FIGO: I stopień (IA i IB) – 40 pacjentek, II stopień – 30 pacjentek.

Grupę kontrolną stanowiło 30 zdrowych kobiet, wolontariuszek, w wieku 47-64 lata, zakwalifikowanych do badania przez lekarza ginekologa po przeprowadzeniu podstawowych badań kontrolnych. Krew do badań pobierano, przed leczeniem operacyjnym oraz przed wdrożeniem chemioterapii, na heparynę sodową, a następnie wirowano przez 20 minut z prędkością 3500 obrotów/

min, w celu uzyskania osocza ubogopłytkowego. Osocze przechowywano w temperaturze -85°C do czasu wykonania analiz.

Oznaczenia stężenia metaloproteinazy wykonano metodą immunoenzymatyczną ELISA z zastosowaniem odczynników firmy R&D Systems, a oznaczenia antygenu CA 125 wykonywano metodą immunochemiluminescencyjną (CMIA) (Abbott Laboratories). Do oznaczeń MMP-9 metodą ELISA

Tabela I. Charakterystyka grupy badanej oraz grupy kontrolnej.

	Stopień zaawansowania wg FIGO	Wiek		Liczebność
		Mediana	Zakres	
Rak endometrium	I stopień IA IB	62	46-77	40
	II stopień II	65	44-73	30
	Cała grupa badana (I+II)	63	44-73	70
Grupa kontrolna (osoby zdrowe)		59	47-64	30

użyto automatyczny czytnik mikroplitek FL 600 firmy BIO-TEK, natomiast badanie CA 125 wykonano z użyciem platformy laboratoryjnej Architect Cl8200 firmy Abbott Laboratories.

Analizę statystyczną uzyskanych wyników przeprowadzono za pomocą programu STATISTICA PL wersja 10. Ze względu na brak potwierdzenia rozkładu normalnego testem Shapiro-Wilka, do porównania stężeń chorych z rakiem endometrium a grupą kontrolną wykorzystano nieparametryczny test U-Manna-Whitneya. Ocena różnic stężeń w poszczególnych stadiach zaawansowania raka endometrium dokonano testem ANOVA, a następnie testem post-hoc. Wyniki uznano za istotne statystycznie na poziomie istotności $p < 0,05$. Ocena korelacji między badanymi parametrami przeprowadzono testem Spearmana.

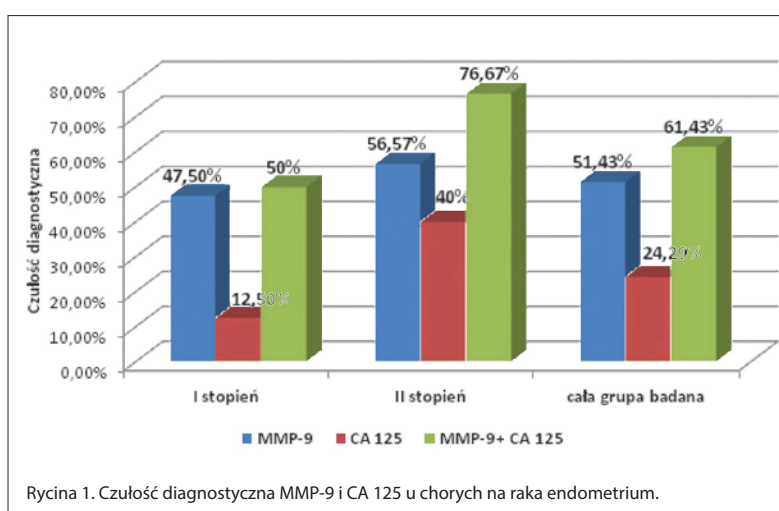
Przydatność diagnostyczną badanych markerów określono w oparciu o wyliczone wskaźniki diagnostyczne, takie jak: czułość i swoistość diagnostyczna oraz wartość predykcyjną wyniku dodatniego i ujemnego. Punkt odcięcia (*cut off*) wyznaczono w oparciu o wartość 95. percentyla grupy kontrolnej i wynosił on dla badanych parametrów: 280 pg/ml – MMP-9 oraz 31,86 U/ml – CA 125.

Wyniki

W tabeli II przedstawiono wyniki stężeń MMP-9 i antygenu CA 125 u chorych z rakiem endometrium oraz w grupie referencyjnej zdrowych kobiet.

Wykazano, iż stężenia MMP-9 w osoczu chorych z rakiem endometrium były znamienne wyższe w całej grupie badanej oraz we wczesnych stopniach zaawansowania w porównaniu z grupą referencyjną. Identyczną zależność zaobserwowano w przypadku antygenu CA 125. Dodatkowo stężenia MMP-9 w I stopniu zaawansowania raka endometrium (mediana 262,1 pg/ml), w II stopniu zaawansowania choroby (303 pg/ml) oraz w całej grupie badanej (283 pg/ml) były istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną (160,4 pg/ml) ($p < 0,001$ we wszystkich przypadkach).

Podobne wyniki uzyskano w przypadku CA 125, porównując chorych w I stopniu zaawansowania nowotworu (mediana 17,26 U/ml), w II stopniu zaawansowania (29 U/ml) oraz w całej grupie badanej



Rycina 1. Czułość diagnostyczna MMP-9 i CA 125 u chorych na raka endometrium.

(20,45 U/ml) z grupą kontrolną (10,94 U/ml) (odpowiednio $p = 0,02$; $p < 0,001$; $p < 0,05$).

Wykazano, iż stężenia MMP-9, podobnie jak i CA 125, wzrastały wraz z zaawansowaniem nowotworu (porównując chore w II stopniu zaawansowania z I), jednakże różnicę istotną statystycznie zaobserwowano tylko w przypadku CA 125 ($p = 0,007$).

Czułość diagnostyczna w całej grupie badanej w przypadku MMP-9 wynosiła 51,43% i była wyższa od wartości markera CA 125 (24,29%). Łączna analiza obu parametrów spowodowała wzrost czułości do 61,43% (ryc. 1).

W I stopniu zaawansowania klinicznego raka endometrium czułość diagnostyczna dla MMP-9 wynosiła 47,5% i była wyższa od CA 125 (12,5%). Łączne oznaczenie obu parametrów zwiększyło czułość diagnostyczną do 50%. W II stopniu zaawansowania klinicznego choroby czułość diagnostyczna w przypadku MMP-9 wynosiła 56,57%, zaś dla CA 125 – 40%, a łączna analiza spowodowała wyraźne zwiększenie czułości diagnostycznej panelu obu markerów do 76,67% (ryc. 1).

Zaobserwowano ponadto wzrost czułości diagnostycznej wraz z zaawansowaniem nowotworu, zarówno w przypadku badanej metaloproteinazy-9, jak i antygenu CA 125.

Swoistość diagnostyczna zarówno w przypadku MMP-9, jak i CA 125 była bardzo wysoka i wynosiła 93,33%. Nie zaobserwowano wzrostu swoistości diagnostycznej przy jednoczesnej analizie MMP-9 z markerem porównawczym (86,66%) (ryc. 2).

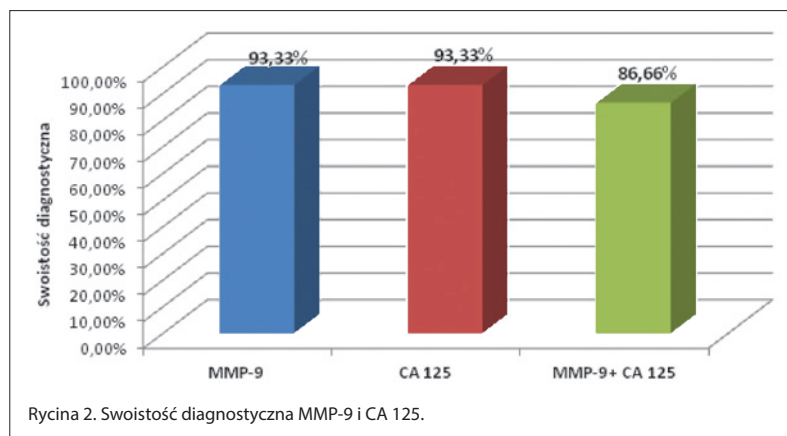
Wartość predykcyjną wyników dodatnich w całej grupie badanej wynosiła 94,75% dla MMP-9, natomiast w przypadku CA 125 była nieznacznie niższa (89,47%). Łączna analiza obu parametrów nie zwiększyła wartości PPV (91,49%) (ryc. 3). Wartość predykcyjną wyniku dodatniego MMP-9 w I stopniu zaawansowania raka endometrium wynosiła 90,48% i była wyższa od CA 125 (71,43%). Prawdopodobieństwo rozpoznania choroby na podstawie dodatniego wyniku testu nie

Tabela II. Stężenie MMP-9 i CA 125 u chorych na raka endometrium i u osób zdrowych.

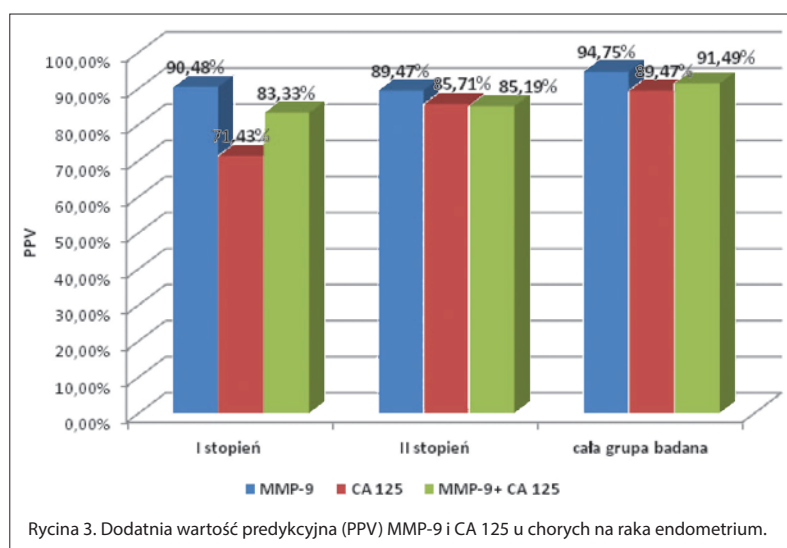
	Stopień zaawansowania	MMP-9		CA 125	
		Mediana	Zakres	Mediana	Zakres
Rak endometrium	I	262,1	52-890	17,26	0,41-256,2
	II	303	28-849	29	6,62-1000
	I+II	283	28-890	20,45	0,41-1000
Grupa kontrolna (osoby zdrowe)		160,4	46,4-308	10,94	3,5-34,77

* różnica istotna statystycznie w porównaniu do grupy kontrolnej ($p < 0,05$)

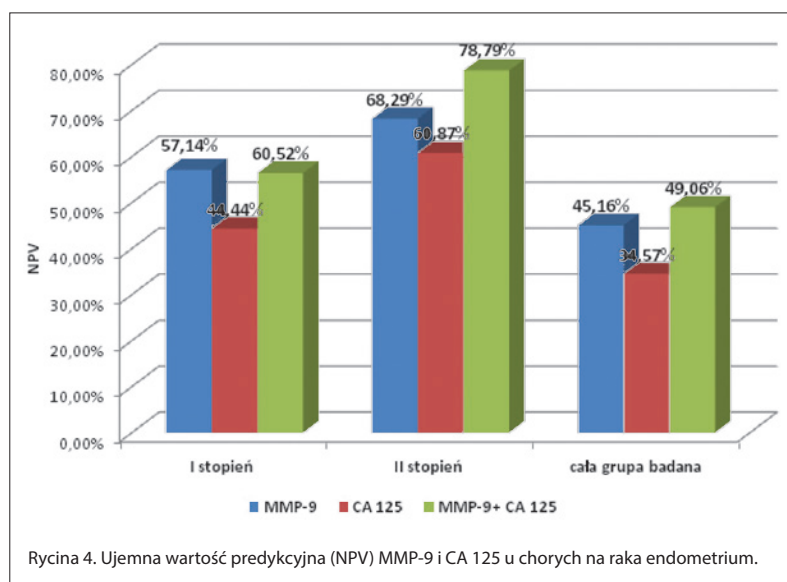
** różnica istotna statystycznie w porównaniu pacjentek w II stopniu do I ($p < 0,05$)



Rycina 2. Swoistość diagnostyczna MMP-9 i CA 125.



Rycina 3. Dodatnia wartość predykcyjna (PPV) MMP-9 i CA 125 u chorych na raka endometrium.



Rycina 4. Ujemna wartość predykcyjna (NPV) MMP-9 i CA 125 u chorych na raka endometrium.

zwiększyło się przy łącznej analizie obu parametrów (83,33%). W II stopniu zaawansowania klinicznego nowotworu wartość PPV w przypadku MMP-9 wynosiła 89,47% i była nieznacznie wyższa od CA 125 (85,71%). Wartość predykcyjna wyniku dodatniego, przy łącznej analizie MMP-9 i CA 125 wyniosła 85,19% (ryc. 3). Wartość predykcyjna wyniku ujemnego w całej grupie badanej wynosiła 45,16% dla MMP-9 i była wyższa od CA 125 (34,57%). Łączna analiza obu parametrów spowodowała wzrost wartości NPV do 49,06% (ryc. 4).

W I stopniu zaawansowania klinicznego raka endometrium wartość predykcyjna wyniku ujemnego w przypadku MMP-9 wynosiła 57,14% i była wyższa od wartości markera porównawczego (44,44%). Prawdopodobieństwo wykluczenia choroby na podstawie ujemnego wyniku testu zwiększyło się przy łącznej analizie obu parametrów (60,52%). Wartość NPV MMP-9 w II stopniu zaawansowania choroby wynosiła 68,29%, natomiast w przypadku CA 125 – 60,87%. Wartość predykcyjna wyniku ujemnego wzrosła do 78,79% przy łącznej analizie obu parametrów (ryc. 4).

Dyskusja

Standardową metodą leczenia raka endometrium we wczesnych stadiach zaawansowania jest zabieg operacyjny (m.in. histerektomia z limfadenektomią miedniczą i okołoaortalną), natomiast w przypadkach nieoperacyjnych (IV stopień zaawansowania) stosuje się radioterapię, hormonoterapię oraz rzadko chemioterapię [17, 18]. Badania obrazowe (ultrasonografia, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) mogą być wykorzystane przed operacją do oceny głębokości nacieku nowotworowego, a także umożliwiają wybór odpowiedniej metody leczenia [19, 20].

Uważa się że ocena stężenia CA 125 w surowicy może być przydatna w diagnostyce przedoperacyjnej pacjentek oraz w przewidywaniu nawrotu choroby, natomiast wzrost jego stężenia jest związany z zaawansowanym stadiem raka endometrium [21, 22]. Uważa się, że pierwszy etap inwazji nowotworu obejmuje degradację błony podstawnej, przy udziale metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej. Dlatego też, MMPs odgrywają istotną rolę w inwazji komórek nowotworowych i przerzutowaniu, poprzez regulowanie szlaków sygnalizacji, sprawujących kontrolę nad wzrostem komórek [23]. Zauważono, iż spośród wszystkich MMPs, MMP-9 była związana z progresją raka endometrium [24]. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że stężenia badanej metaloproteinazy-9 i CA 125 były statystycznie istotnie wyższe w grupie chorych na raka endometrium niż w grupie referencyjnej. Wyniki są podobne do badań Bogusiewicza i wsp. [11], którzy wykazali znacznie wyższą aktywność MMP-9

w raku trzonu macicy w porównaniu do prawidłowego endometrium. Podobną zależność zaobserwowano w przypadku MMP-9 u chorych z innymi nowotworami, np. rakiem szyjki macicy i piersi, co potwierdzają badania Yanga i wsp. [25], którzy zaobserwowali wzrost stężenia MMP-9. W pracy Ławickiego i wsp. [26], u chorych z rakiem piersi, również wykazano istotne statystycznie różnice między grupą badaną a grupą kontrolną w przypadku MMP-9. Zaobserwowano także wzrost stężenia MMP-9 i CA 125 wraz z zaawansowaniem nowotworu. W przypadku obu badanych para-

metrów była to różnica istotna statystycznie, co może świadczyć o podobnym znaczeniu diagnostycznym. Podobną zależność w przypadku markera CA 125 zaobserwowano w badaniach Yildiza i wsp. [27], w których wysokie stężenie CA 125 w surowicy u chorych na raka endometrium korelowało ze stadium zaawansowania nowotworu, a także z przerzutami do węzłów chłonnych. W wielu wcześniejszych badaniach również stwierdzono związek między podwyższonymi stężeniami CA 125 a zaawansowanym stadium choroby [28, 29, 30]. Aglund i wsp. [24] wykazali, że nadekspresja białkowa MMP-9 w tkance nowotworowej korelowała ze stopniem zaawansowania klinicznego nowotworu oraz niską przeżywalnością. Badania potwierdza również Yu i wsp. [31], wskazując, że zwiększona ekspresja MMP-9 była związana ze stopniem złośliwości histologicznej raka endometrium. Dodatkowo stwierdzono, że nadekspresja MMP-9 w raku endometrium może przyspieszać wzrost guza poprzez indukcję procesu angiogenezy, a także zwiększać inwazję komórek nowotworowych i powstawanie przerzutów w wyniku degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej. Podobne wyniki przedstawili w swojej pracy Di Nezza i wsp. [32].

Przydatność diagnostyczna została oceniona przy użyciu wskaźników diagnostycznych, takich jak: czułość i swoistość diagnostyczna, dodatnia i ujemna wartość predykcyjna. Doniesienia literaturowe, oceniające te wskaźniki u chorych na raka endometrium są nieliczne, dlatego wyniki przydatności diagnostycznej MMP-9 porównano do doniesień w innych nowotworach.

Czułość diagnostyczna MMP-9 w całej grupie badanej była wyższa od CA 125, natomiast wyraźny wzrost uzyskano przy łącznej analizie obu badanych parametrów. W poszczególnych stopniach zaawansowania raka endometrium MMP-9 również wykazała wyższe wartości czułości diagnostycznej niż CA 125, natomiast najwyższe wartości zaobserwowano przy łącznej analizie obu parametrów. Sebastianelli i wsp. [33] wykazali, że w grupie pacjentek z zaawansowanym stadium raka endometrium czułość diagnostyczna w przypadku markera CA 125 wynosiła 58,2%. W przedstawionej pracy wartości czułości w przypadku markera porównawczego były niższe, jednak badaniami objęto pacjentki we wczesnych stadiach raka endometrium. W pracy Ławickiego i wsp. [26] wykazano niższą czułość diagnostyczną dla MMP-9 (38%) w całej grupie badanej oraz we wczesnych stadiach zaawansowania raka piersi. Różnice w wynikach mogą być związane z innym rodzajem nowotworu.

Badana metaloproteinaza-9 oraz CA 125 wykazały wysokie wartości swoistości diagnostycznej (93,33% w obu przypadkach). W badaniach Sebastianelli i wsp. [33] zaobserwowano niższą swoistość markera CA 125 (84%). Podobne wartości swoistości do tych przedstawionych w pracy, w przypadku MMP-9, wykazał Ławicki i wsp. [14, 26] u pacjentek z rakiem piersi. Natomiast w badaniach Śliwowskiej i wsp. [34] zaobserwowano niższą swoistość diagnostyczną MMP-9 (77%) w grupie badanej z rakiem piersi, co może być związane z zastosowaniem innej metody oznaczania metaloproteinaz (metoda zymografii).

W badaniach wykazano, że dodatnia wartość predykcyjna (PPV) dla MMP-9 była wyższa w porównaniu z markerem porównawczym, zarówno w całej grupie badanej, jak i w poszczególnych

stopniach zaawansowania klinicznego raka endometrium. Sebastianelli i wsp. [33] zaobserwowali niższą wartość PPV dla markera CA 125 w zaawansowanych stadiach raka endometrium. W pracy Ławickiego i wsp. [26] zaobserwowano wysoką wartość PPV dla MMP-9 u pacjentek z rakiem piersi, która dodatkowo wzrastała wraz z zaawansowaniem nowotworu. W badaniach własnych u chorych z rakiem szyjki macicy wartość PPV MMP-9 również była bardzo wysoka (93,75%) [15].

Oceniając ujemną wartość predykcyjną (NPV) stwierdzono, iż była ona najwyższa w przypadku MMP-9 w całej grupie badanej, dodatkowo wzrastała ona przy łącznej analizie z markerem porównawczym. Wartość NPV we wczesnych stopniach zaawansowania choroby była wyższa dla MMP-9 w porównaniu z CA 125 i wzrastała wraz z zaawansowaniem nowotworu. W pracy Ławickiego i wsp. [26] zaobserwowano nieznacznie niższą wartość NPV dla MMP-9, która również wzrastała z zaawansowaniem choroby. Sebastianelli i wsp. [33] wykazali wyższą ujemną wartość predykcyjną dla markera CA 125 w zaawansowanych stadiach raka endometrium. Należy podkreślić, że niniejsza praca jest jedną z pierwszych oceniających przydatność diagnostyczną MMP-9 wraz z łącznym oznaczeniem CA 125 w diagnostyce chorych na raka endometrium. Dodatkowo oznaczenie MMP-9 łącznie z CA 125 mogą zwiększyć prawdopodobieństwo wykrycia nowotworu, jak i prawdopodobieństwo jego wykluczenia. Łączna analiza MMP-9 z CA 125 może uzupełnić diagnostykę laboratoryjną o nowy panel diagnostyczny.

Wnioski:

1. Stężenie MMP-9, podobnie jak CA 125 w osoczu pacjentek z rakiem endometrium było istotnie statystycznie wyższe niż u kobiet z grupy kontrolnej, co może sugerować wydzielanie tych substancji przez komórki nowotworowe.
2. Prawdopodobieństwo rozpoznania raka endometrium, jak i jego wykluczenia na podstawie badań MMP-9 było wyższe w porównaniu do CA 125.
3. Łączne oznaczenie MMP-9 oraz CA 125 wyraźnie podwyższa zdolność rozpoznania raka endometrium, jak i prawdopodobieństwo jego wykluczenia.
4. Uzyskane wyniki sugerują możliwość zastosowania MMP-9 we wczesnych stadiach raka endometrium, jednakże tylko łącznie z CA 125, jako rodzaju panelu diagnostycznego.

Piśmiennictwo

1. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics. 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66(4): 271-289.
2. Mariotto AB, Noone AM, Howlader N, et al. Cancer survival: an overview of measures, uses, and interpretation. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014; 2014(49): 145-186.
3. Li J, Dowdy S, Tipton T, et al. HE4 as a biomarker for ovarian and endometrial cancer management. *Expert Rev Mol Diagn.* 2009; 9(6): 555-566.
4. Rižner TL. Discovery of biomarkers for endometrial cancer: current status and prospects. *Expert Rev Mol Diagn.* 2016; 16(12): 1315-1336.
5. Bedkowska GE, Ławicki S, Szmítkowski M. Tumor markers useful in the diagnostics and monitoring of endometrial and cervical cancer. *Postepy Hig Med Dosw.* 2007; 61: 122-128.

6. Pepe MS, Etzioni R, Feng Z, et al. Phases of biomarker development for early detection of cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93(14): 1054-1061.
7. Diamandis EP. Cancer biomarkers: can we turn recent failures into success? *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102(19): 1462-1467.
8. Lopata A, Agresta F, Quinn MA, et al. Detection of endometrial cancer by determination of matrix metalloproteinases in the uterine cavity. *Gynecol Oncol.* 2003; 90(2): 318-324.
9. Kessenbrock K, Wang CY, Werb Z. Matrix metalloproteinases in stem cell regulation and cancer. *Matrix Biol.* 2015; 44-46: 184-190.
10. Jonsson A, Hjalmarsson C, Falk P, Ivarsson ML. Levels of matrix metalloproteinases differ in plasma and serum – aspects regarding analysis of biological markers in cancer. *Br J Cancer.* 2016; 115(6): 703-706.
11. Bogusiewicz M, Stryjecka-Zimmer M, Rechberger T. Activity of matrix metalloproteinases -2 and -9 (MMP-2 and MMP-9) and content of their tissue inhibitors in endometrial cancer--a preliminary study. *Ginekol Pol.* 2007; 78(5): 366-372.
12. Xu L, Lina W, Xuejun Y. The diagnostic value of serum CEA, NSE and MMP-9 for on-small cell lung cancer. *Open Med. (Wars)* 2016; 11(1): 59-62.
13. Dragutinović VV, Radonjić NV, Petronijević ND, et al. Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and -9 (MMP-9) in preoperative serum as independent prognostic markers in patients with colorectal cancer. *Mol Cell Biochem.* 2011; 355(1-2): 173-178.
14. Ławicki S, Zajkowska M, Głażewska EK, et al. Plasma levels and diagnostic utility of VEGF, MMP-9, and TIMP-1 in the diagnosis of patients with breast cancer. *Onco Targets Ther.* 2016; 9: 911-919.
15. Lubowicka E, Gacuta E, Zajkowska M, et al. The plasma levels and diagnostic utility of matrix metalloproteinase-9 and CA 125 in cervical cancer patients. *Pol Merkur Lekarski.* 2017; 43(253): 10-14.
16. Sillanpää S, Anttila M, Voutilainen K, et al. Prognostic significance of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2007; 104(2): 296-303.
17. Susini T, Massi G, Amunni G, et al. Vaginal hysterectomy and abdominal hysterectomy for treatment of endometrial cancer in the elderly. *Gynecol Oncol.* 2005; 96(2): 362-7.
18. Arango HA, Hoffman MS, Roberts WS, et al. Accuracy of lymph node palpation to determine need for lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol.* 2000; 95(4): 553-556.
19. Vuento MH, Stenman UH, Pirhonen JP, et al. Significance of a single CA 125 assay combined with ultrasound in the early detection of ovarian and endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1997; 64(1): 141-146.
20. Schneider J, Centeno M, Sáez F, et al. Preoperative CA-125, CA 19-9 and nuclear magnetic resonance in endometrial carcinoma: correlation with surgical stage. *Tumour Biol.* 1999; 20(1): 25-29.
21. Kotowicz B, Fuksiewicz M, Jonska-Gmyrek J, et al. Clinical significance of pretreatment serum levels of VEGF and its receptors, IL-8, and their prognostic value in type I and II endometrial cancer patients. *PLoS One.* 2017; 12(10): e0184576.
22. Knific T, Osredkar J, Smrkolj Š, et al. Novel algorithm including CA-125, HE4 and body mass index in the diagnosis of endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2017; 147(1): 126-132.
23. Bauvois B. New facets of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 as cell surface transducers: outside-in signaling and relationship to tumor progression. *Biochim Biophys Acta.* 2012; 1825(1): 29-36.
24. Aglund K, Rauvala M, Puistola U, et al. Gelatinases A and B (MMP-2 and MMP-9) in endometrial cancer-MMP-9 correlates to the grade and the stage. *Gynecol Oncol.* 2004; 94(3): 699-704.
25. Yang SF, Wang PH, Lin LY, et al. A significant elevation of plasma level of matrix metalloproteinase-9 in patients with high-grade intraepithelial neoplasia and early squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Reprod Sci.* 2007; 14(7): 710-718.
26. Ławicki S, Głażewska EK, Sobolewska M, et al. Plasma Levels and Diagnostic Utility of Macrophage Colony-Stimulating Factor, Matrix Metalloproteinase-9, and Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1 as New Biomarkers of Breast Cancer. *Ann Lab Med.* 2016; 36(3): 223-229.
27. Yildiz A, Yetimlar H, Kasap B, et al. Preoperative serum CA 125 level in the prediction of the stage of disease in endometrial carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012; 164(2): 191-195.
28. Duk JM, Aalders JG, Fleuren GJ, de Bruijn HW. CA 125: a useful marker in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 155(5): 1097-1102.
29. Patsner B, Mann WJ, Cohen H, Loesch M. Predictive value of preoperative serum CA 125 levels in clinically localized and advanced endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1988; 158(2): 399-402.
30. Sood AK, Buller RE, Burger RA, et al. Value of preoperative CA 125 level in the management of uterine cancer and prediction of clinical outcome. *Obstet Gynecol.* 1997; 90(3): 441-447.
31. Yu F, Jiang Q, Zhou Y, et al. Abnormal expression of matrix metalloproteinase-9 (MMP9) correlates with clinical course in Chinese patients with endometrial cancer. *Dis Markers.* 2012; 32(5): 321-327.
32. Di Nezza LA, Misajon A, Zhang J, et al. Presence of active gelatinases in endometrial carcinoma and correlation of matrix metalloproteinase expression with increasing tumor grade and invasion. *Cancer.* 2002; 94(5): 1466-1475.
33. Sebastianelli A, Renaud MC, Grégoire J, et al. Preoperative CA 125 tumour marker in endometrial cancer: correlation with advanced stage disease. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010; 32(9): 856-60.
34. Sliwowska I, Kopczyński Z. Zymography--method for quantitation of activity on gelatinase A (pro-MMP-2, 72 kDa) and gelatinase B (pro-MMP-9, 92 kDa) in serum of patients with breast cancer. *Wiad Lek.* 2007; 60(5-6): 241-247.

Autor do korespondencji:

mgr Emilia Lubowicka
Samodzielna Pracownia Medycyny Estetycznej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
15-267 Białystok, ul. Akademicka 3
Tel. +48 85 7485822,
e-mail: emila_lubowicka@wp.pl

Otrzymano: 28.11.2017

Akceptacja do druku: 26.03.2018

Nie zgłoszono sprzeczności interesów