

Streszczenie

Według danych opublikowanych przez *European Association of Urology* (EAU) wskazują, że nowotwór pęcherza moczowego jest siódmym najczęściej diagnozowanym nowotworem na świecie wśród mężczyzn, jednocześnie klasyfikuje się na dziesiątej pozycji dla całej populacji. Wskaźniki zachorowalności wynoszą 9,5 dla mężczyzn i 2,4 dla kobiet na 100 000 osobolat, natomiast współczynniki śmiertelności – odpowiednio 3,3 vs. 0,86. Wczesna diagnoza istotnie poprawia rokowania u chorych. Wskaźniki przeżywalności są mniej korzystne w inwazyjnych postaciach tego nowotworu. W krajach Unii Europejskiej istnieją pewne rozbieżności w poszczególnych rejestrach, dotyczące częstości występowania BC i wskaźników pięcioletniego okresu przeżywalności. Wynika to z różnej dostępności do badań przesiewowych i procedur klinicznych, a także analizy pozyskanych danych cząstkowych. Pomimo istotnej poprawy w zakresie nowych metod obrazowania i technik zabiegów chirurgicznych u pacjentów z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego, jakie dokonały się w ciągu ostatnich lat, istnieją pewne rozbieżności w ocenie rokowań opartych wyłącznie o wyniki badania histopatologicznego. Istotne zatem wydaje się podjęcie kwestii uzupełnienia standardowej diagnostyki o panel biochemiczny, na podstawie którego precyzyjnie można by określić strategię dalszego leczenia, optymalizację farmakoterapii czy ryzyko metastazy w przypadku nowotworów *in situ*.

Cele pracy: Głównym celem badań była ocena stężenia w surowicy krwi i w moczu pacjentów z powierzchownym rakiem urotelialnym pęcherza moczowego potencjalnych biomarkerów profilowania diagnostycznego: MMP-1, MMP-9, MMP-14, MMP-15 i ich inhibitorów (TIMPs 1-4) oraz $\alpha 2$ -makroglobuliny. Następnie analiza korelacji badanych parametrów oraz wskazanie preferowanego materiału do badań diagnostycznych. Uzyskanie wieloczynnikowego modelu biomarkerów, stanowiącego uzupełnienie standardowego panelu diagnostycznego u chorych ze zdiagnozowanym nowotworem pęcherza moczowego.

Materiał i metoda: Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy UMK, Collegium Medicum w Bydgoszczy, dnia 19.01.2021 roku (nr KB 9/2021). Kwalifikację do badania oraz pobieranie i zabezpieczenie materiału (surowicy i moczu) przeprowadzono w Szpitalu Specjalistycznym im. J.K. Łukowicza w Chojnicach; Oddział Urologii i Onkologii Urologicznej w Chojnicach w latach 2021-2022. Do badań zakwalifikowano pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem pęcherza moczowego n=20 (pTa/pT1 HG/LG), u których dokonano dwukrotnego pobrania materiału do analizy – krwi

w objętości około 10 ml i moczu maksymalnie 100 ml (łącznie 80 próbek), przed i w okresie trzech miesięcy po elektroresekcji guza (badanie nr I i II). Grupę kontrolną stanowili zdrowi ochotnicy bez zdiagnozowanej choroby nowotworowej.

Analiza statystyczna: Analizę danych przeprowadzono za pomocą programu Statistica 13.3. Wyniki zostały zaprezentowane jako wartość średnia z błędem standardowym i medianą. Zgodność dystrybucji z rozkładem normalnym wyników badania krwi i moczu przed i po resekcji guza oszacowano za pomocą test Shapiro-Wilka. Znamienność statystyczną oceniono przy pomocy testu nieparametrycznego - kolejności par Wilcoxon. Poziom istotności ustalono na poziomie $p < 0,05$.

Wyniki: Stężenia analizowanych markerów w surowicy pacjentów z nowotworem pęcherza moczowego nie różniły się i były zbliżone do wartości kontrolnych, za wyjątkiem MMP-1. W badanych próbkach moczu stężenia MMP-1, MMP-9 i MMP-15 nie różniły się względem kontroli, jednak MMP-14 było znamienne wyższe w grupie zdrowych ochotników. Wzrost stężenia po resekcji guza w surowicy chorych z BC zaobserwowano tylko w przypadku MMP-1. W próbkach moczu pacjentów odnotowano natomiast znamienny wzrost MMP-9, MMP-14, MMP-15 oraz TIMP-3 i TIMP-4 po interwencji chirurgicznej.

Wnioski: Ocena stężeń MMPs i TIMPs w surowicy pacjentów z nowotworem urotelialnym pęcherza moczowego, nie spełnia cech potencjalnego narzędzia wspomagającego diagnostykę chorych. Poziom $\alpha 2$ -makroglobuliny we krwi i moczu nie odzwierciedla zmian zachodzących w obrębie guza pęcherza moczowego i jego środowiska. Należy rozważyć jako uzupełnienie standardowej diagnostyki, ocenę zmian stężeń panelu metaloproteinaz i ich inhibitorów w moczu. Jednak ocena poziomu tylko jednego typu endopeptydazy lub TIMP ma znikomą wartość kliniczną. Wykazano, że wielkość guza nie ma wpływu na poziom poszczególnych MMPs i TIMPs w moczu. Analiza korelacji stężeń w moczu MMPs i TIMPs zarówno przed jak i po elektroresekcji guza może stanowić pomocne narzędzie diagnostyki biochemicznej. Szczególnie: MMP-15/TIMP-3; MMP-15/TIMP-4 oraz MMP-9/TIMP-1.

Słowa kluczowe: metaloproteinazy, MMPs, TIMPs, $\alpha 2$ -makroglobulina, rak pęcherza moczowego