

**Wstęp:** Zewnątrzkomórkowa domena HER2 jest proteolitycznie odszczepiana od receptora z udziałem metaloproteiny. Zwiększone stężenie w surowicy zarówno ektodomenu HER2, jak i metaloproteiny 9 (MMP-9) obserwuje się w nowotworach o różnej lokalizacji narządowej.

**Cel pracy:** Celem pracy była analiza stężeń w surowicy ektodomenu HER2 i MMP-9 w odniesieniu do cech kliniczno-patologicznych u chorych na raka szyjki macicy, a także ocena korelacji stężenia tych białek.

**Materiał i metody:** Grupę badaną stanowiło 40 chorych na raka szyjki macicy w wieku 30–79 lat (średnia wieku  $52,4 \pm 12,1$  roku). Stężenie ECD<sup>HER2</sup> i MMP-9 oznaczano w surowicy metodą ELISA.

**Wyniki:** Stężenie w surowicy zarówno ECD<sup>HER2</sup>, jak i MMP-9 było istotnie większe u chorych na raka szyjki macicy niż w grupie kontrolnej. Stężenie ECD<sup>HER2</sup> było większe u chorych w stadium I niż u osób w stadium III (FIGO), w podgrupie w stadium I–II niż u chorych w stadium III–IV oraz u chorych na raka operacyjnego niż u chorych na raka nieoperacyjnego.

Z kolei stężenie MMP-9 zwiększało się wraz ze stopniem zaawansowania klinicznego. Było istotnie większe u chorych w stadium III niż w stadium I, w podgrupie chorych na raka zaawansowanego odlegle (III–IV) niż na zaawansowanego miejscowo (I–II) oraz większe u chorych na raka naciekającego struktury poza szyjką macicy (II–IV) niż u chorych na raka ograniczonego do szyjki macicy (I).

Stężenie ECD<sup>HER2</sup> było zwiększone u 67,5% badanych osób, natomiast stężenie MMP-9 u 37,5% chorych.

Oba markery – ECD<sup>HER2</sup> i MMP-9 – wykazywały słabą ujemną korelację ( $r = -0,19$ ).

**Wnioski:** U chorych na raka szyjki macicy stężenie ECD<sup>HER2</sup> zmniejsza się wraz z progresją choroby nowotworowej, MMP-9 odwrotnie – zwiększa się.

**Słowa kluczowe:** ektodomena HER2, metaloproteinaza 9, rak szyjki macicy.

## Wpływ progresji nowotworowej na stężenie zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2 i metaloproteiny 9 w surowicy chorych na raka szyjki macicy

*The influence of tumour progression on serum concentration of HER2 receptor extracellular domain and metalloproteinase 9 in patients with uterine cervical cancer*

Ewa Kopczyńska<sup>1</sup>, Roman Makarewicz<sup>2,3</sup>, Marta Biedka<sup>2,4</sup>,  
Hanna Kardymowicz<sup>5</sup>, Tomasz Tyrakowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Patobiochemii i Chemii Klinicznej, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Onkologii i Brachyterapii, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>3</sup>Oddział Kliniczny Brachyterapii, Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

<sup>4</sup>Oddział Radioterapii 1, Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

<sup>5</sup>Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

### Wstęp

Najsilniejszym czynnikiem etiologicznym w rozwoju raka szyjki macicy jest zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. *human papillomavirus* – HPV), niemniej jednak nadekspresja receptorów naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptors* – EGFRs) również odgrywa ważną rolę onkogeną. Jednym z tych receptorów jest HER2 (białko p185).

HER2 jest receptorem przezbłonowym o aktywności kinazy tyrozynowej, zbudowanym z trzech domen – wewnątrzkomórkowej, przezbłonowej i zewnątrzkomórkowej. Domena zewnątrzkomórkowa (ektodomena) receptora HER2 (ang. *extracellular domain of HER2* – ECD<sup>HER2</sup>) jest odpowiedzialna za wiązanie ligandów, czego konsekwencją jest przenoszenie sygnału do jądra komórki i stymulacja mitogenna. Nadekspresja onkoproteiny HER2 w komórkach nabłonkowych wywołuje ich proliferację i rozwój fenotypu złośliwego [1–3].

Nadekspresja białka HER2 jest obserwowana w licznych guzach, głównie w raku piersi [2, 4, 5], ale także w raku jajnika, macicy, pęcherza moczowego, jelita grubego, przetyku, trzustki, płuca. W większości przypadków nadekspresja białka HER2 jest rezultatem amplifikacji genu *HER2* [3].

Nadekspresję białka receptorowego w guzie pośrednio można wykryć, mierząc stężenie ECD<sup>HER2</sup> w surowicy. Ektodomena HER2 jest odszczepiana od receptora w wyniku proteolitycznej hydrolizy z udziałem metaloproteiny, m.in. żelatynazy (MMP-9 i MMP-2) i uwalniana do krwiobiegu jako rozpuszczalna cząsteczka (białko p105). Zwiększone jej stężenie obserwowano m.in. w raku piersi, macicy, prostaty, żołądka, jelita grubego, trzustki, wątroby oraz w nowotworach głowy i szyi [6–8].

Metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej (ang. *matrix metalloproteinases* – MMPs) są enzymami proteolitycznymi zaangażowanymi w wieloetapowy proces progresji choroby nowotworowej, w tym w inwazję i przerzutowanie. Udział MMPs w tych procesach jest możliwy dzięki temu, że

**Background:** HER2 receptor extracellular domain is proteolytically cleaved from the receptor by means of metalloproteinases. Increased serum concentrations of both HER2 ectodomain and metalloproteinase 9 are observed in various tumour types.

**Aim of the study:** The aim of this study was to estimate serum HER2 ectodomain and MMP-9 concentration in relation to clinicopathological features (findings) in patients with uterine cervical cancer and to assess the correlation between concentrations of these proteins.

**Material and methods:** The study group consisted of 40 patients with cervical cancer ranging in age from 30 to 79 years (mean age 52.4±12.1). Serum ECD<sup>HER2</sup> and MMP-9 concentrations were evaluated by ELISA.

**Results:** Serum concentration of both ECD<sup>HER2</sup> and MMP-9 was significantly higher in cervical cancer patients than in controls.

The concentration of ECD<sup>HER2</sup> was higher in patients with stage I than III (FIGO staging) and in the subgroup with stage I-II than with stage II-IV, and higher in patients with operable tumour than in inoperable. MMP-9 concentration increased together with tumour stage. It was significantly higher in patients with stage III than I and in the subgroup of patients with tumour advanced distantly (III-IV) than advanced locally (I-II), and it was higher in patients with tumour infiltrated sites behind the cervix uteri (II-IV) than in patients with tumour limited to the cervix uteri (I).

ECD<sup>HER2</sup> concentration was increased in 67.5% of patients, compared to MMP-9 concentration in 37.5%.

Two markers, ECD<sup>HER2</sup> and MMP-9, showed a weak negative correlation ( $r=-0.19$ ).

**Conclusions:** In uterine cervical cancer patients the concentration of ECD<sup>HER2</sup> decreases with tumour progression, while concentration of MMP-9 increases.

**Key words:** ectodomain HER2, metalloproteinase-9, uterine cervical cancer.

substratami dla nich są składniki macierzy zewnątrzkomórkowej i błony podstawnej naczyń [9, 10].

Zwiększoną ekspresję/stężenie (aktywność) żelatynaz obserwuje się w nowotworach o różnej lokalizacji narządowej, m.in. w raku piersi [11], macicy [12], prostaty [13], pęcherza moczowego [14], przetyku [15], jelita grubego [16] czy płuca [17].

## Cel pracy

Celem pracy była analiza stężeń w surowicy ECD<sup>HER2</sup> i MMP-9 w odniesieniu do cech kliniczno-patologicznych u chorych na raka szyjki macicy, a także ocena korelacji stężenia tych białek.

## Materiał i metody

### Osoby badane

Grupę badaną stanowiło 40 chorych na raka szyjki macicy w wieku 30–79 lat (średnia wieku 52,4±12,1 roku), z różnym stopniem zaawansowania klinicznego. W stadium I było 28 chorych, II – 8, III – 2, IV – 2.

Grupę kontrolną stanowiło 20 kobiet w wieku 23–58 lat (średnia wieku 37,4±11,1 roku). Kobiety włączone do grupy kontrolnej przedstawiły:

- aktualne badanie cytologiczne z wynikiem w granicach normy, wykluczające raka szyjki macicy,
  - aktualne badanie USG lub mammografię, wykluczające raka piersi.
- Ponadto w wywiadzie nie stwierdzono u nich występowania innych nowotworów.

Stężenia ECD<sup>HER2</sup> i MMP-9 w grupie badanej oznaczano w momencie rozpoznania choroby.

Badane były pacjentkami Katedry i Kliniki Onkologii i Brachyterapii CM UMK Centrum Onkologii w Bydgoszczy.

Badania przeprowadzono za zgodą Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera w Bydgoszczy.

### Materiał do badań

Stężenia ECD<sup>HER2</sup> i MMP-9 oznaczano w surowicy. Krew pobierano z żyły odtokowej w ilości 3 ml. Próbkę krwi po wykrzepieniu wirowano przez 15 min przy 3000 obrotach/min. Surowicę przechowywano w temp. –70°C.

### Metody oznaczania ECD<sup>HER2</sup> i MMP-9

Do pomiaru stężenia ECD<sup>HER2</sup> używano odczynników firmy Calbiochem & Oncogene Research Products. Natomiast stężenie MMP-9 oznaczano za pomocą zestawu odczynników: Quantikine Human MMP-9 (total) Immunoassay firmy R&D Systems (Minneapolis, MN).

Są to testy immunoenzymatyczne posługujące się metodą ELISA. Testy służą do ilościowego oznaczania stężenia ECD<sup>HER2</sup> i MMP-9 (forma aktywna i latentna) w supernatantach hodowli komórkowych, surowicy i osoczu krwi.

### Analiza statystyczna

Wnioskowanie statystyczne przeprowadzono, stosując nieparametryczny test Manna-Whitneya oraz korelację Pearsona. Za istotne statystycznie uznano różnice, dla których wartość  $p < 0,05$ .

### Wyniki

W tab. 1. przedstawiono zależność pomiędzy dwoma badanymi parametrami a stadium rozwoju choroby nowotworowej.

Stężenie w surowicy zarówno ECD<sup>HER2</sup>, jak i MMP-9 było istotnie większe u chorych na raka szyjki macicy niż w grupie kontrolnej (odpowiednio:  $p=0,000\ 000\ 041$  i  $p=0,007$ ).

**Tabela 1.** Zależność pomiędzy stężeniem ECD<sup>HER2</sup> i MMP-9 a cechami kliniczno-patologicznymi u chorych na raka szyjki macicy  
**Table 1.** The relationship between ECD<sup>HER2</sup> or MMP-9 concentration and clinicopathologic findings in patients with uterine cervical cancer

Grupy	ECD <sup>HER2</sup> [ng/ml]			MMP-9 [ng/ml]	
	n	mediana	min.–maks.	mediana	min.–maks.
grupa kontrolna	20	0,58	(0,18–1,11)	320,0	(101,0–986,1)
grupa badana	40	1,19	(0,58–2,32)*	551,9	(152,6–1752,6)*
<b>podgrupy</b>					
<b>stopień zaawansowania klinicznego (FIGO)</b>					
I	28	1,19	(0,85–2,32)	466,4	(152,6–1196,5)
II	8	1,24	(0,63–1,56)	755,0	(282,7–1392,7)
III	2	0,77	(0,58–0,95)**	1425,0	(1097,4–1752,6)**
IV	2	1,05	(1,01–1,08)	880,2	(793,8–966,6)
<b>rak zaawansowany miejscowo/zaawansowany odległe</b>					
I–II	36	1,20	(0,63–2,32)	478,4	(152,6–1392,7)
III–IV	4	0,98	(0,58–1,08)***	1032,0	(793,8–1752,6)***
<b>rak ograniczony do szyjki macicy/naciekający struktury poza szyjką macicy</b>					
I	28	1,19	(0,85–2,32)	466,4	(152,6–1196,5)
II–IV	12	1,14	(0,58–1,56)	923,9	(282,7–1752,6)****
<b>rak operacyjny/nieoperacyjny</b>					
OP	30	1,22	(0,63–2,32)	453,2	(152,6–1392,7)
NOP	7	1,01	(0,58–1,27)****	793,8	(301,5–1752,6)
<b>status N</b>					
N0	19	1,24	(0,85–1,68)	440,4	(152,6–1196,5)
N1	9	1,19	(0,63–2,32)	403,4	(230,4–1392,7)
<b>wiek chorych</b>					
≤54	20	1,14	(0,58–1,38)	847,0	(216,9–1752,6)
>54	20	1,27	(0,80–2,32)*****	478,4	(152,6–1196,5)

Różnice istotne statystycznie:

\* –  $p=0,000\ 000\ 041$

\*\* – względem I,  $p=0,038$

\*\*\* –  $p=0,027$

\*\*\*\* –  $p=0,047$

\*\*\*\*\* –  $p=0,0071$

\* –  $p=0,007$

\*\* – względem I,  $p=0,03$

\*\*\* –  $p=0,03$

\*\*\*\* –  $p=0,048$

Stężenie ECD<sup>HER2</sup> było istotnie większe u chorych w stadium I niż III ( $p=0,038$ ), w podgrupie w stadium I–II niż u chorych w stadium III–IV ( $p=0,027$ ) oraz u chorych na raka operacyjnego niż u chorych na raka nieoperacyjnego ( $p=0,047$ ).

Z kolei stężenie MMP-9 zwiększało się wraz ze stopniem zaawansowania klinicznego. Było istotnie większe u chorych w stadium III niż w stadium I ( $p=0,03$ ), w podgrupie chorych na raka zaawansowanego odległe (III–IV) niż zaawansowanego miejscowo (I–II) ( $p=0,03$ ) oraz większe u chorych na raka naciekającego struktury poza szyjką macicy (II–IV) niż u chorych na raka ograniczonego do szyjki macicy (I) ( $p=0,048$ ).

Natomiast na stężenie zarówno ECD<sup>HER2</sup>, jak i MMP-9 nie miał wpływu status N (tab. 1).

Stężenia obu markerów przeanalizowano także w podgrupach wydzielonych na podstawie mediany wieku chorych. Tylko stężenie ECD<sup>HER2</sup> było istotnie większe u osób

powyżej 54. roku życia niż u osób przed 54. rokiem życia (1,27 vs 1,14 ng/ml) (tab. 1).

Wiek badanych miał wpływ na stężenie ECD<sup>HER2</sup> nie tylko w grupie badanej, ale także w grupie kontrolnej. Współczynnik korelacji w grupie badanej wynosił  $r=0,27$ , natomiast w grupie kontrolnej –  $r=0,20$  ( $p<0,05$ ). Zatem w obu grupach stężenie ECD<sup>HER2</sup> zwiększało się wraz z wiekiem (ryc. 1).

Zakres wartości referencyjnych wyznaczony w badaniach własnych na podstawie grupy kontrolnej jako  $x_{sr} \pm 2SD$  wynosił dla stężenia ECD<sup>HER2</sup>: 0,08–1,12 ng/ml (min.–maks.: 0,18–1,11), natomiast dla stężenia MMP-9: 0–843,7 ng/ml (min.–maks.: 168,5–986,9).

W tab. 2. przedstawiono częstość występowania stężeń przekraczających górną granicę zakresu wartości referencyjnych dla ECD<sup>HER2</sup> i MMP-9 u chorych na raka szyjki macicy.

Stężenie ECD<sup>HER2</sup> było zwiększone u 67,5% badanych osób, częściej w stadium I i II (75,0 i 62,5%) niż w III i IV (0%)

**Tabela 2.** Częstość występowania zwiększonego stężenia ECD<sup>HER2</sup> i MMP-9 u chorych na raka szyjki macicy

**Table 2.** The frequency of increased ECD<sup>HER2</sup> and MMP-9 concentration in patients with uterine cervical cancer

Grupy	ECD <sup>HER2</sup> [%]	MMP-9 [%]
grupa badana	67,5	37,5
stopień wg FIGO		
I	75,0	28,6
II	62,5	50,0
III	0	100,0
IV	0	50,0
rak operacyjny/nieoperacyjny		
OP	73,3	36,7
NOP	28,6	43,0
status N		
NO	63,1	36,7
N1	66,6	33,3

**Tabela 3.** Korelacja stężeń ECD<sup>HER2</sup> i MMP-9 z wynikami badań hematologicznych ( $p < 0,05$ )

**Table 3.** The correlation between ECD<sup>HER2</sup> or MMP-9 concentrations and hematological parameters ( $p < 0,05$ )

	ECD <sup>HER2</sup>	MMP-9
HGB	0,26	-0,35
PLT	-0,31	0,26
WBC	0,38	0,21
wiek chorych	0,27	-0,17

oraz częściej u chorych na raka operacyjnego niż nieoperacyjnego (73,3 vs 28,6%).

Z kolei stężenie MMP-9 było zwiększone u 37,5% chorych, częstość ta rosła wraz ze stadiem zaawansowania raka szyjki macicy, od 28,6% w stadium I do 100% w stadium III. Była też większa u chorych z guzem nieoperacyjnym niż operacyjnym (43,0 vs 36,7%).

Oba markery – ECD<sup>HER2</sup> i MMP-9 wykazywały słabą korelację ujemną ( $r = -0,19$ ) (ryc. 2.).

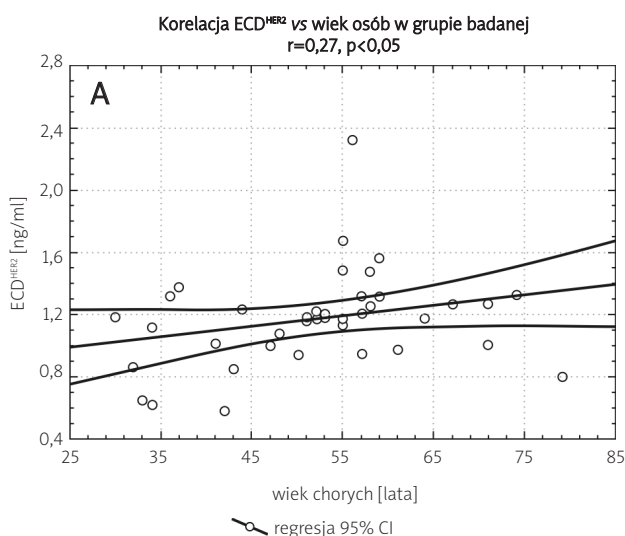
W pracy dokonano także oceny korelacji stężeń ECD<sup>HER2</sup> i MMP-9 z wynikami badania morfologii krwi obwodowej (tab. 3.). ECD<sup>HER2</sup> wykazywała najsilniejszą dodatnią korelację z liczbą leukocytów, WBC ( $r = 0,38$ ), natomiast MMP-9 – ujemną korelację z stężeniem hemoglobiny, HGB ( $r = -0,35$ ) (tab. 3.).

### Omówienie wyników

Do niedawna brak standaryzacji w ocenie stanu HER2 uniemożliwiał porównywanie wskaźnika nadekspresji w różnych guzach litych. Po wprowadzeniu do analizy Hercep Testu wykazano, że częstość występowania nadekspresji wynosi 51%, 44%, 26% i 25%, odpowiednio w guzie Wilma, raku pęcherza moczowego, trzustki i piersi. W innych badaniach guzach częstość ta była mniejsza od 20% [19].

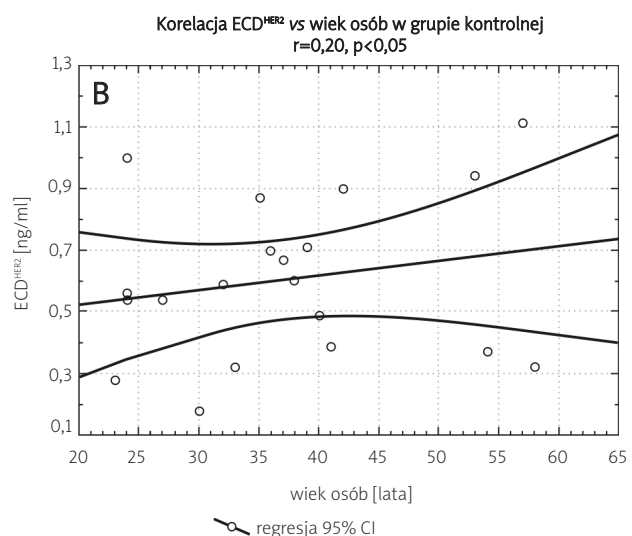
Przed wprowadzeniem tej wystandaryzowanej metodologii częstość nadekspresji w raku macicy stwierdzana w różnych badaniach wahała się od 8 do 77% [19–23], a nadekspresja była niekorzystnym czynnikiem rokowniczym [24, 25]. Poza tym, zdaniem jednych badaczy częstość nadekspresji była większa we wczesnych stadiach raka [24], inni twierdzili, że w późnych [26]. Częściej nadekspresję stwierdzano w nabłonkowych rakach szyjki macicy i u chorych w starszym wieku [20, 22].

Natomiast w badaniach Chavez-Blanco i wsp. [19], z wykorzystaniem Hercep Testu, nadekspresję HER2 stwierdzono tylko u jednej na 35 chorych z rakiem pierwotnym oraz u 2 na 4 – z nawrotem choroby.



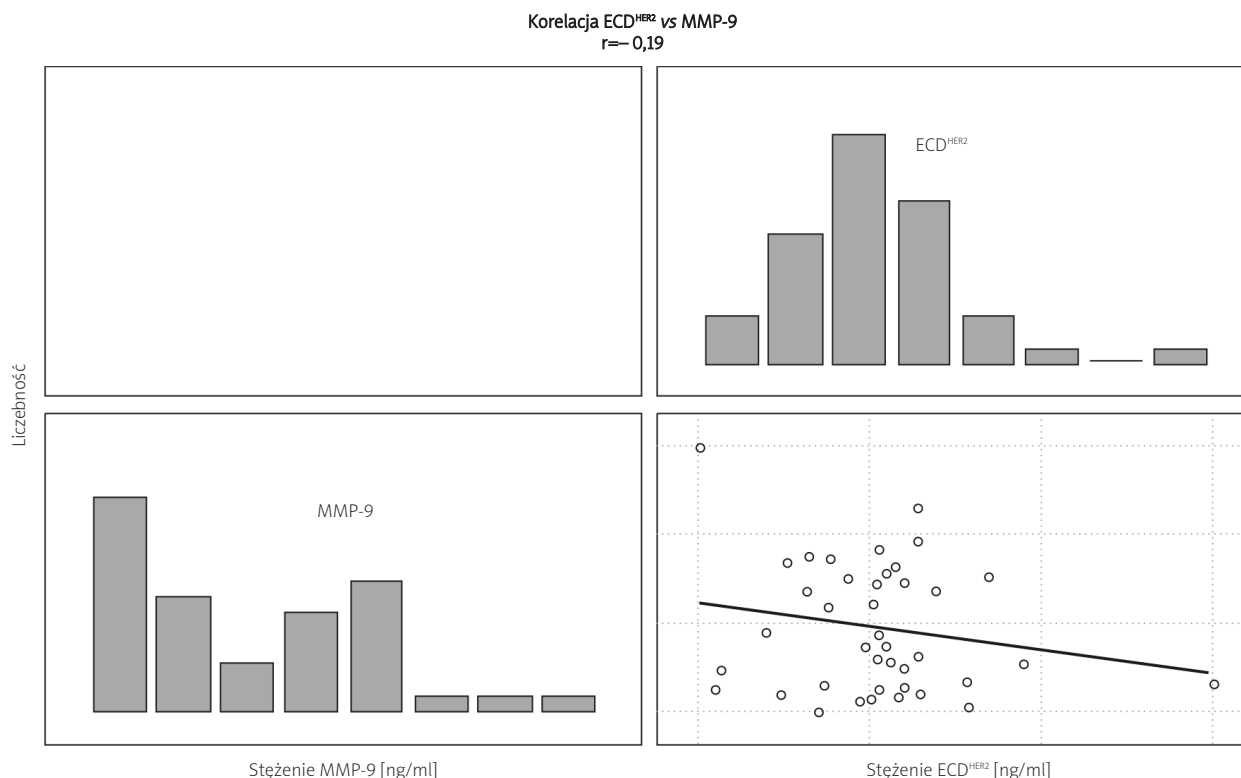
**Ryc. 1a.** Korelacja stężenia ECD<sup>HER2</sup> z wiekiem chorych na raka szyjki macicy

**Fig. 1a.** The correlation between ECD<sup>HER2</sup> concentration and age of patients with uterine cervical cancer



**Ryc. 1b.** Korelacja stężenia ECD<sup>HER2</sup> z wiekiem osób w grupie kontrolnej

**Fig. 1b.** The correlation between ECD<sup>HER2</sup> concentration and age of controls



**Ryc. 2.** Korelacja stężeń w surowicy ECD<sup>HER2</sup> i MMP-9 u chorych na raka szyjki macicy

**Fig. 2.** The correlation between ECD<sup>HER2</sup> and MMP-9 serum concentration in patients with uterine cervical cancer

Pośrednią miarą ekspresji receptora HER2 w materiale biopsyjnym jest ocena w surowicy stężenia zewnątrzkomórkowej domeny tego receptora (białko p105) metodą ELISA. Istnieje korelacja pomiędzy ekspresją białka w błonie komórkowej a stężeniem w surowicy jego rozpuszczalnej formy [7]. Mimo licznych zalet (np. możliwość wielokrotnego oznaczania w płynach ustrojowych) białko to jest rzadko oznaczane i głównie w raku piersi. Natomiast niewiele jest doniesień na temat znaczenia badania tej rozpuszczalnej formy receptora u chorych na raka szyjki macicy. W badaniach Contreras i wsp. [27] stwierdzono, że stężenie ECD<sup>HER2</sup> było większe u chorych na raka macicy niż w grupie kontrolnej. Podobną zależność uzyskano w badaniach własnych. Poza tym stwierdzono, że stężenie ektodomeny HER2 było większe u chorych we wcześniejszych stadiach choroby (I–II) niż późnych (III–IV) (1,20 vs 0,98 ng/ml) oraz u chorych na raka operacyjnego niż u chorych nieoperowanych (1,22 vs 1,01 ng/ml).

Stężenie ECD<sup>HER2</sup> było zwiększone aż u 67,5% chorych. Tak duża częstość występowania zwiększonego stężenia, w odniesieniu do zakresu wartości referencyjnych wyznaczonego na podstawie grupy kontrolnej, być może jest spowodowana różnicą wieku osób w obu grupach. Mediana wieku chorych wynosiła 54 lata, natomiast zdrowych 36,5 roku. Może mieć to znaczenie o tyle, że w obu grupach stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy wiekiem a stężeniem ECD<sup>HER2</sup> (w grupie badanej  $r=0,27$ , w grupie kontrolnej  $r=0,20$ ). Wynika z tego, że wraz z wiekiem stężenie surowiczego HER2 rośnie.

Stężenie ektodomeny HER2 oznaczano w kombinacji z metaloproteiną 9, dla której substratami są nie tylko

elementy macierzy pozakomórkowej i błony podstawnej, ale także receptory czynników wzrostu, w tym HERs.

Stężenie mRNA metaloproteiny 9 i ekspresja białka są zwiększone w guzie i w komórkach zrębu zarówno w neoplazji śródnamionkowej wysokiego stopnia, jak i w inwazyjnym płaskonabłonkowym raku szyjki macicy [28]. Można więc wnioskować, że MMP-9 prawdopodobnie jest wczesnym markerem tego raka. Częstość występowania nadekspresji MMP-9 (IHC) jest dość duża i waha się wg różnych badaczy od 70 do 94% [29–33]. Ekspresja MMP-9 koreluje ze stadiem zaawansowania klinicznego wg FIGO [30, 32–34] oraz występowaniem przerzutów do węzłów chłonnych [29, 35].

Na podstawie danych literaturowych wiadomo, że zwiększona jest nie tylko ekspresja MMP-9 w materiale biopsyjnym guza macicy, ale także stężenie/aktywność w osoczu krwi (zymografia żelatynowa) [36]. W badaniach własnych stężenie MMP-9 oznaczano w surowicy metodą ELISA. Stężenie było większe w grupie badanej niż kontrolnej, natomiast u chorych na raka szyjki macicy zwiększało się wraz ze stadiem zaawansowania klinicznego. Było większe u chorych na raka zaawansowanego odlegle niż miejscowo (1032,0 vs 478,4 ng/ml) oraz u chorych na raka naciekającego struktury poza szyjką macicy niż u chorych na raka ograniczonego do szyjki macicy (923,8 vs 453,2 ng/ml).

Częstość występowania zwiększonego stężenia MMP-9 w całej grupie badanej wynosiła 37,5% i rosła wraz ze stadiem zaawansowania klinicznego od 28,6% w stadium I do 100% w stadium III.

W pracy dokonano także oceny korelacji dwóch oznaczanych białek. Stwierdzono, że większemu stężeniu MMP-9

u chorych na raka szyjki macicy towarzyszyło małe stężenie ECD<sup>HER2</sup> (współczynnik korelacji  $r=-0,19$ ).

### Wnioski

1. Stężenie ektodomeny HER2 w surowicy u chorych na raka szyjki macicy było większe we wcześniejszych stadiach choroby niż w rakach zaawansowanych.
2. Stężenie metaloproteiny 9 zwiększało się wraz z progresją choroby nowotworowej.
3. Surowicze stężenia ektodomeny HER2 i MMP-9 wykazywały ujemną korelację.

### Piśmiennictwo

1. Cook T. What is HER2? *Eur J Oncol Nurs* 2000; 4: 2-9.
2. Yarden Y. Biology of HER2 and its importance in breast cancer. *Oncology* 2001; 61: 1-13.
3. Roskoski R. The ErbB/HER receptor protein-tyrosine kinases and cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 319: 1-11.
4. Kim R, Tanabe K, Uchida Y, Osaki A, Toge T. The role of HER-2 oncoprotein in drug-sensitivity in breast cancer. *Oncol Rep* 2002; 9: 3-9.
5. Piccart M, Lohrisch C, Di Leo A, Larsimont D. The predictive value of HER2 in breast cancer. *Oncology* 2001; 61: 73-82.
6. Carney WP, Neumann R, Lipton A, Leitzel K, Ali S, Price CP. Potential clinical utility of serum HER-2/neu oncoprotein concentrations in patients with breast cancer. *Clin Chim Acta* 2003; 49: 1579-98.
7. Wu JT. C-erbB2 oncoprotein and its soluble ectodomain: a new potential tumor marker for prognosis early detection and monitoring patients undergoing Herceptin treatment. *Clin Chim Acta* 2002; 322: 11-9.
8. Lipton A, Ali SM, Leitzel K, et al. Elevated serum HER-2/neu level predicts decreased response to hormone therapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 6: 1467-72.
9. Nabeshima K, Inoue T, Shimao Y, Sameshima T. Matrix metalloproteinases in tumor invasion: Role for cell migration. *Pathol International* 2002; 52: 255-64.
10. Cairns RA, Khokha R, Hill RP. Molecular mechanisms of tumor invasion and metastasis: An integrated view. *Current Mol Med* 2003; 3: 659-71.
11. Duffy MJ, Maguire MT, Hil A, McDermott E, O'Higgins N. Metalloproteinases: role in breast carcinogenesis, invasion and metastasis. *Breast Cancer Res* 2000; 2: 252-7.
12. Argüello-Ramírez J, Pérez-Cárdenas E, Delgado-Chávez R, Solorza-Luna G, Villa-Treviño S, Arenas-Huertero F. Matrix metalloproteinases-2, -3, and -9 secreted by explants of benign and malignant lesions of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 333-40.
13. Vaarala M. Differential gene expression in prostate cancer. *University of Oulu, Auditorium 1*, 2000; 2: 12.
14. Kanayama H. Matrix metalloproteinases in bladder cancer. *J Med Invest* 2001; 48: 31-43.
15. Yamamoto H, Vinitketkumnuen A, Adachi Y, et al. Association of matrilysin-2 (MMP-26) expression with tumor progression and activation of MMP-9 in esophageal squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis* 2004; 25: 2353-60.
16. Morán A, Iniesta P, García-Aranda C, De Juan C. Clinical relevance of MMP-9, MMP-2, TIMP-1 and TIMP-2 in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2005; 13: 115-20.
17. Ohbayashi H. Matrix metalloproteinases in lung diseases. *Curr Protein Pept Sci* 2002; 3: 409-21.
18. Ruokolainen H. The prognostic role of metalloproteinases-2 and -9 (MMP-2, MMP-9) and their tissue inhibitors-1 and -2 (TIMP-1, TIMP-2) in head and neck squamous cell carcinoma. *University of Oulu, Auditorium 7*, 2005; 12: 16.
19. Chavez-Blanco A, Perez-Sanchez V, Gonzalez-Fierro A, et al. HER2 expression in cervical cancer as a potential therapeutic target. *BMC Cancer* 2004; 4: 59-64.
20. Mitra AB, Murty VS, Pratap M, Sodhani P, Chaganti RS. ERBB2 (HER2/neu) oncogene is frequently amplified in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer Res* 1994; 54: 637-9.
21. Carreras R, Alameda F, Mancebo G, et al. A study of Ki-67, c-erbB2 and cyclin D-1 expression in CIN-I, CIN-III and squamous cell carcinoma of the cervix. *Histol Histopathol* 2007; 22: 587-92.
22. Oka K, Nakano T, Arai T. C-erbB-2 oncoprotein expression is associated with poor prognosis in squamous cell carcinoma of the cervix. *Cancer* 1994; 73: 664-71.
23. Costa MJ, Walls J, Trelford JD. c-erbB-2 oncoprotein overexpression in uterine cervix carcinoma with glandular differentiation. A frequent event but not an independent prognostic marker because it occurs late in the disease. *Am J Clin Pathol* 1995; 104: 634-42.
24. Hale RJ, Buckley CH, Fox H, Williams J. Prognostic value of c-erbB-2 expression in uterine cervical carcinoma. *J Clin Pathol* 1992; 45: 594-6.
25. Niibe Y, Nakano T, Ohno T, Suzuki Y, Oka K, Tsujii H. Prognostic significance of c-erbB-2/HER2 expression in advanced uterine cervical carcinoma with para-aortic lymph node metastasis treated with radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 849-55.
26. Nakano T, Oka K, Ishikawa A, Morite S. Correlation of cervical carcinoma c-erbB-2 oncogene with cell proliferation parameters in patients treated with radiation therapy for cervical carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 513-20.
27. Contreras DN, Cobos E, Lox CD. Evaluation of the circulating fraction of the HER-2/neu oncogene in patients with cervical cancer. *Eur J Gynecol Oncol* 2002; 23: 491-5.
28. Davidson B, Goldberg I, Kopolovic I, Lerner-Geva L, Gotlieb WH, Weis B, Ben-Baruch G, Reich R. Expression of matrix metalloproteinase-9 in squamous cell carcinoma of the uterine cervix-clinicopathologic study using immunohistochemistry and mRNA in situ hybridization. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 380-6.
29. Zhou CY, Yao JF, Chen XD. Expression of matrix metalloproteinases-2, 9 and their inhibitor – TIMP-1, 2 in human squamous cell carcinoma of uterine cervix. *Ai Zheng* 2002; 21: 735-9.
30. Rauvala M. Matrix metalloproteinases -2 and -9 and tissue inhibitors of metalloproteinases -1 and -2 in gynecological cancers. *Acta Univ Oul D* 886, 2006.
31. Sheu BC, Lien HC, Ho HN, Lin HH, Chow SN, Huang SC, Hsu SM. Increased expression and activation of gelatinolytic matrix metalloproteinases is associated with the progression and recurrence of human cervical cancer. *Cancer Res* 2003; 63: 6537-42.
32. Luo CF, Zhu RQ, Wang H, Lu YL. Expression of COX-2 and MMP-9 in cervical carcinoma and their clinical significance. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2007; 29: 526-30.
33. Asha NS, Karunakaran D, Nair MB, Sudhakaran PR. Changes in matrix metalloproteinases and their endogenous inhibitors during tumor progression in the uterine cervix. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129: 123-31.
34. Chung JY, Kim YT, Nam JH, Gong GY. Matrix metalloproteinases-2, -9 immunohistochemical staining in cervical carcinoma: The relationship with clinicopathologic prognostic factors. *Korean J Obstet Gynecol* 2001; 44: 1671-7.
35. Ouyang YW, Peng ZL, Yao XY, Liu SL, He YD. The expression of matrix metalloproteinases-2 and -9 in cervical cancer and a study of their relationship. *Sichuan Da Xue Bao Yi Xue Ban* 2004; 35: 330-3.
36. Yang SF, Wang PH, Lin LY, Ko JL, Chen GD, Yang JS, Lee HS, Hsieh YS. 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; 7: 710-8.

### Adres do korespondencji

dr med. Ewa Kopczyńska

Katedra i Zakład Patobiochemii i Chemii Klinicznej  
 Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu  
 Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy  
 ul. M. Skłodowskiej-Curie 9  
 85-094 Bydgoszcz  
 tel. +48 52 585 36 00  
 e-mail: kopczynska@cm.umk.pl