

Barbara Kozakiewicz^{1,2}, Małgorzata Chądzyńska³,
Ewa Dmoch-Gajzlerska²

Received: 25.06.2013

Accepted: 09.07.2013

Published: 31.07.2013

Ocena oznaczeń markera TATI – trzustkowego inhibitora trypsyny – u chorych na raka trzonu macicy z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi

Evaluation of TATI marker assays – the pancreatic trypsin inhibitor – in patients with endometrial cancer with unfavorable predictors

Оценка анализа маркера TATI – опухоль-ассоциированный ингибитор трипсина – у пациентов с раком эндометрия с неблагоприятными прогностическими факторами

¹ Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Szutkowski

² Zakład Dydaktyki Ginekologiczno-Położniczej, Warszawski Uniwersytet Medyczny.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Ewa Dmoch-Gajzlerska

³ Klinika Rehabilitacji Psychiatrycznej, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie.

Kierownik: dr hab. n. med. Katarzyna Kucharska-Pietura

Correspondence to: Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ul. Wawelska 15, 00-973 Warszawa, e-mail: onko11@wp.pl

Podziękowania

Praca powstała dzięki badaniu, które zainspirował, na które pozyskał środki i którego postęp bacznie śledził Profesor Janusz Szymendera. Jego nagła i przedwczesna śmierć oraz brak wsparcia sprawiły, że wyniki badania markera TATI dotąd nie były opracowane. Jednak optymizm Profesora, jego pasja poszukiwania nowych dróg w leczeniu i poznawaniu natury nowotworów, którą przekazał swym stałym współpracownikom, sprawiły, że Anna Grabowska, uczestnicząca w badaniu od chwili pierwszego oznaczenia markera, zdopingowała nas do opracowania wyników czekających na dyskach komputerowych. Serdecznie za to Annie Grabowskiej dziękuję. Jednocześnie życzę następnym pokoleniom lekarzy, aby takich pasjonatów i wizjonerów w poznawaniu nowych zjawisk i przekładaniu ich na badania naukowe, jakim był Profesor Janusz Szymendera, napotykali na swej drodze zawodowej jak najczęściej.

Acknowledgements

This paper has been developed thanks to the study inspired by Professor Janusz Szymendera, who acquired the resources to carry it out and closely followed its progress. His sudden and untimely death and the lack of further support meant that the results of the study over TATI marker have not yet been developed. However, the Professor's optimism as well as passion for finding new ways of treating cancer and his curiosity to grasp its nature, which he transferred to his regular collaborators, caused Anna Grabowska, participating in the study since the very first measurement of marker, to cheer us to develop the results stored on computer disks. For that we are very grateful to Anna Grabowska. At the same time, I wish the next generations of doctors had as many opportunities as possible in their professional life to meet individuals as passionate and visionary in investigating new phenomena and willing to study them as Professor Janusz Szymendera.

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Marker TATI (*tumor-associated trypsin inhibitor*) najczęściej oceniany jest u chorych na raka jajnika. W pracy przedstawiono jego rolę i przydatność w ocenie wyników leczenia u chorych na raka trzonu macicy. Badanie przeprowadzono na podstawie oceny poziomu markera TATI wśród 305 chorych na raka trzonu macicy leczonych w Centrum Onkologii w latach 1994–1995 w Warszawie. U każdej chorej wykonano od 3 do 7 oznaczeń markera z surowicy krwi po każdym z etapów leczenia uzupełniającego i w początkowym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia. W ocenie zaawansowania posługiwano się wówczas obowiązującym protokołem kooperacyjnym

FIGO z 1988 roku i zgodnie z nim chore kwalifikowano do leczenia uzupełniającego, na które składały się teleterapia, brachyterapia lub hormonoterapia. Wszystkie chore po leczeniu były obserwowane ambulatoryjnie. Analizę poziomów markera TATI w korelacji z cechami raka przeprowadzono po 17-letnim okresie obserwacji. Oceniono poziomy markera TATI w grupie chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi stwierdzonymi na podstawie protokołu operacyjnego i histopatologicznego usuniętego guza nowotworowego. Stwierdzono, że poziom TATI w czwartym pobraniu, po ukończeniu leczenia jest najistotniejszą wartością. Wzrost poziomu TATI w tym oznaczeniu znamienne koreluje z wystąpieniem wznovy lub przerzutów odległych. Porównując wyniki leczenia operacyjnego bez usunięcia węzłów chłonnych i z ich usunięciem, stwierdzono znamienne dłuższy czas wolny od choroby u chorych, u których nie były usuwane węzły chłonne.

Słowa kluczowe: markery nowotworowe, markery raka trzonu macicy, TATI, PSTI, negatywne czynniki rokownicze raka trzonu macicy

Summary

TATI marker (tumor-associated trypsin inhibitor) is most often assessed in patients with ovarian cancer. This paper presents the role and the usefulness of the marker in the evaluation of the treatment results in patients with endometrial cancer. The study was based on the evaluation of TATI marker level in 305 patients suffering from endometrial cancer treated at the Cancer Center between 1994 and 1995 in Warsaw. In each patient the TATI marker level was measured from 3 to 7 times in the blood serum after each stage of the adjuvant treatment and in the initial part of the follow-up period. In order to assess the staging a postoperative protocol in force in 1988 (FIGO) was used and in accordance with this protocol, the patients were qualified for the adjuvant therapy, which consisted of the teletherapy, brachytherapy and hormonal therapy. All patients were observed on an outpatient basis after the treatment. The analysis of TATI marker levels in correlation with the features of cancer were carried out after a 17-year-long follow-up period. TATI marker levels have been evaluated in patients with unfavorable predictors identified in the operation protocol and in the histopathological protocol of the removed tumor. It was found that TATI level in the fourth sampling after the treatment was the most important value. TATI level increase in this assay was significantly correlated with the occurrence of local relapse or distant metastasis. The comparison of the results of patients with and without surgical removal of the lymph nodes has shown a significantly longer disease-free period in patients whose lymph nodes were not removed.

Key words: tumor markers, markers of endometrial cancer, TATI, PSTI, negative predictors of endometrial cancer

Содержание

Маркер TATI (*tumor-associated trypsin inhibitor*) обычно анализируется у пациентов с раком яичников. В статье представлены его роль и значение для оценки результатов лечения у пациентов с раком эндометрия. Исследование проводилось на основании анализа уровня маркера TATI среди 305 пациентов с раком эндометрия, лечащихся в Онкологическом центре в 1994–1995 годах в Варшаве. У каждой пациентки провели от 3 до 7 анализов маркера из сыворотки крови после каждого из этапов дополнительной терапии и на начальном этапе наблюдения после окончания лечения. Для оценки прогресса использовали действующий послеоперационный протокол FIGO за 1988 год и с его учетом больных направляли на дополнительное лечение, состоящее из телетерапии, брахитерапии или гормонотерапии. Все больные после лечения были под амбулаторным наблюдением. Анализ уровней маркера TATI в корреляции с качествами рака провели по истечении 17-летнего периода наблюдения. Анализировали уровни маркера TATI в группе больных с неблагоприятными прогностическими факторами, констатированными на основании операционного и гистопатологической удаленной опухоли. Обнаружено, что уровень TATI в четвертом отборе, после окончанию лечения, характеризуется самым существенным значением. Увеличение уровня TATI в этом анализе значительно коррелирует с возникновением местного рецидива или отдаленных метастазов. Сопоставляя результаты хирургического удаления с и без удаления лимфатических узлов, обнаружено значительно более долгий промежуток времени без заболевания у пациентов, у которых лимфатические узлы не удалялись.

Ключевые слова: онкомаркеры, маркеры рака эндометрия, TATI, PSTI, неблагоприятные прогностические факторы развития рака эндометрия

WSTĘP

W procesie rozpoznawania i planowania leczenia chorób nowotworowych stosuje się różne metody diagnostyczne badań obrazowych i analitycznych. Od połowy lat sześćdziesiątych wykorzystuje się w tym celu oznaczanie markerów nowotworowych. Badanie poziomów markerów u chorych na nowotwory jest przydatne w rozpoznawaniu i monitorowaniu leczenia raka jedynie w sytuacji, gdy stężenia markera są dostatecznie czułe i swoiste dla danego nowotworu. Niestety, niewiele nowotworów wytwarza substancje/markery, których ocena skorelowana jest z postępem lub obumieraniem nowotworu. Z tego względu podjęto próbę określenia przydatności trzustkowego inhibitora trypsynogenu (*tumor-associated trypsin inhibitor*) – TATI w prognozowaniu wyników leczenia chorych na raka trzonu macicy.

Pierwsze doniesienia związane z oznaczaniem markera TATI pojawiły się około 30 lat temu. W 1982 roku Stenman i wsp. opisali podobieństwo pod względem strukturalnym oraz czynnościowym markera TATI do wcześniej już zidentyfikowanego wydzielniczego trzustkowego inhibitora trypsyny – PSTI⁽¹⁾. Zwiększone stężenie PSTI obserwowano w stanach zapalnych trzustki, a jego poziom silnie korelował z poziomem TATI. Inhibitor ten jest białkiem produkowanym w dużych ilościach przez komórki guza jajnika, zwłaszcza raka śluzowego jajnika, a także ulega ekspresji w wielu innych nowotworach litych. Marker TATI został po raz pierwszy wyizolowany z moczu pacjentek chorujących na raka jajnika. Wzrost poziomu TATI obserwuje się zarówno w surowicy, jak i moczu chorych. Podstawową funkcją TATI jest ochrona komórek trzustki przed uszkodzeniami powstałymi w wyniku aktywacji trypsynogenu. Marker wykazuje również działanie hamujące uwalnianie proenzymów zewnątrzwydzielniczej części trzustki^(1,2). TATI i PSTI są kodowane przez ten sam, pojedynczy gen *SPINK1* i sekwencja cDNA obu inhibitorów jest taka sama. W literaturze przyjmuje się, że termin *PSTI* oznacza inhibitor trzustkowy, a nazwa *TATI* jest przeznaczona dla inhibitora ulegającego ekspresji w komórkach nowotworowych^(3,4).

TATI jest białkiem o masie 6 kDa, produkowanym najczęściej w dużych stężeniach przez wypełnione śluzem torbiele jajników, a także przez błonę śluzową przewodu pokarmowego^(2,5). Stężenie TATI określane metodami immunofluorometrycznymi z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych i poliklonalnych wynosi 6,9 µg/l u zdrowych osób, a zakres referencyjny 3,1–16 µg/l. Za poziom prawidłowy TATI u osób zdrowych w surowicy krwi przyjęto wartości 3–21 µg/l, średnio 11,3 µg/l, natomiast w moczu za prawidłowe przyjęto wartości 5–50 µg/l, średnio 25 µg/l. Wyższe stężenia są oznaczane w przypadku niektórych nowotworów: jajnika, szyjki macicy, a także trzustki, żołądka, wątroby, pęcherzyka żółciowego, odbytnicy, płuc, piersi. Ponadto wyższe wartości

INTRODUCTION

In the process of diagnosing and planning the treatment of tumorous diseases various methods of diagnostic imaging and analyzing can be applied. Since the mid-sixties, the tumor markers assay has been used for this purpose. Testing tumor marker levels in patients with cancers is only useful for diagnosing and monitoring the cancer treatment when the concentration of the marker is sufficiently sensitive and specific for a given tumor. Unfortunately, only few cancers produce substances/markers whose assessment is correlated with the progression or necrosis of the tumor. For this reason, we tried to determinate the suitability of the pancreatic trypsinogen inhibitor (*tumor-associated trypsin inhibitor*) – TATI – in predicting the outcomes of treatment in patients with endometrial cancer.

The first reports concerning TATI marker assays appeared about 30 years ago. In 1982, Stenman *et al.* described the structural and functional similarities between TATI marker and previously identified pancreatic secretory trypsin inhibitor – PSTI⁽¹⁾. The increased concentration of PSTI was observed in the pancreatic inflammation, and its levels strongly correlated with TATI levels. This inhibitor is a protein produced in large quantities by ovarian cancer cells, especially by ovarian mucinous cancer cells, and is expressed in many solid tumors. TATI marker was first isolated from the urine of patients suffering from ovarian cancer. The increased level of TATI is observed both in the blood serum and the urine of the patients. Protection of pancreatic cells from damage due to the activation of trypsinogen is the basic function of TATI marker. TATI marker also have an inhibiting effect on the release of the exocrine pancreatic proenzymes^(1,2). TATI and PSTI are encoded by the same single *SPINK1* gene and cDNA sequence of both inhibitors are the same. There is assumed in the literature that *PSTI* term means the pancreatic inhibitor, and the *TATI* name is designed for the inhibitor expressed in cancer cells^(3,4).

TATI is a 6-kDa protein, usually produced in high concentrations by ovarian cysts filled with mucous and also by the gastrointestinal mucous membrane^(2,5). The concentration of TATI evaluated by immunofluorometric methods using monoclonal and polyclonal antibodies amounts to 6.9 µg/L in healthy people and the reference range is 3.1–16 µg/L. Normal level of TATI marker in the blood serum of healthy people is 3–21 µg/L, with mean value of 11.3 µg/L, and in the urine the normal level of marker is 5–50 µg/L, with mean value of 25 µg/L. Higher concentrations are identified in case of certain types of cancer, as ovarian, cervical as well as pancreatic, stomach, liver, gall bladder, rectum, lung, and breast cancer. In addition, higher values are observed in the amniotic fluid of pregnant women between 14 and 16 week of pregnancy^(1,6). The inhibitor is present in mother's milk, particularly in colostrum, and the highest concentration of PSTI (about 150 ng/ml) was obtained during lactation⁽⁷⁾.

obserwowane są w płynie owodniowym u kobiet ciężarnych pomiędzy 14. a 16. tygodniem ciąży^(1,6). Inhibitor ten jest obecny w mleku kobiecym, zwłaszcza w siarze, najwyższe stężenie PSTI (około 150 ng/ml) uzyskano podczas laktacji⁽⁷⁾.

Białka PSTI/TATI oraz EGF (*epidermal growth factor*) charakteryzują się podobną wielkością i wykazują znaczną homologię sekwencji aminokwasowych, co wiąże się z wywieraniem podobnych efektów biologicznych, między innymi stymulują one wzrost fibroblastów oraz komórek nabłonkowych⁽⁸⁾.

Stężenie TATI w surowicy w przedziałach referencyjnych podanych powyżej jest wykrywane nie tylko u osób zdrowych, ale także u pacjentów po całkowitym usunięciu trzustki. Efekt ten oznacza, że większość inhibitora obecnego w surowicy nie jest produkowana przez trzustkę i pochodzi z innych narządów^(1,8-11).

Główną funkcją inhibitora TATI ulegającego ekspresji w nowotworach jest ochrona komórek raka przed działaniem trypsyny. Trypsynogen ulega nadekspresji w wielu typach komórek raka, a po konwersji w trypsynę pobudza ich wzrost i przyczynia się do zezłuszczenia guza. Nadmierna produkcja proteinaz działa także destrukcyjnie na białka macierzy zewnątrzkomórkowej, co może zwiększać migrację komórek nowotworowych, która przyczynia się do powstawania przerzutów⁽¹²⁻¹⁵⁾.

CEL PRACY

Celem pracy jest ocena zmian poziomu markera TATI u chorych na raka trzonu macicy pierwotnie leczonych operacyjnie w przypadku stwierdzenia negatywnych cech rokowniczych oraz określenie prognostycznej roli TATI w ocenie wyniku leczenia chorych na raka trzonu macicy.

MATERIAŁ I METODA

Analiza obejmuje ocenę poziomu markera TATI oznaczonego w surowicy krwi u 317 chorych na raka trzonu macicy. W omawianym badaniu oceniono poziom markera u 305 chorych pierwotnie operowanych. Z prezentowanego badania wyłączono 12 chorych, u których z powodu chorób internistycznych nie przeprowadzono operacji. Wszystkie pacjentki były leczone w okresie 1994–1995 roku zgodnie z protokołem zaawansowania klinicznego choroby wg FIGO z 1988 roku. Po operacji na podstawie protokołu histopatologicznego pacjentki kierowano do leczenia uzupełniającego, na które składały się teleterapia, brachyterapia i hormonoterapia stosowane w różnych sekwencjach. Kolejność doboru metod leczenia uzupełniającego oraz wartości poziomu markera w zależności od sposobu leczenia prezentuje tabela 2, a graficznie ilustruje rys. 1.

Po ukończeniu leczenia pacjentki zgłaszały się na badania kontrolne. Obserwacja prowadzona była przez 17 lat

PSTI/TATI proteins and EGF (epidermal growth factor) are similar in size and manifest a significant homology of peptide sequence, which results in similar biological effects, for instance the stimulation of growth of fibroblasts and epithelial cells⁽⁸⁾.

The concentration of TATI in blood serum in the aforementioned reference ranges is detected not only in healthy people, but also in patients after a total pancreatectomy. This effect means that the majority of the inhibitor in the blood serum is not produced by the pancreas but derived from other organs^(1,8-11).

The protection of cancer cells from the effects of trypsin constitutes the main function of TATI inhibitor expressed in tumors. Trypsinogen is overexpressed in many types of cancer cells and after its conversion into trypsin, it stimulates their growth and contributes to malignant transformation. The overproduction of proteinases has also a destructive effect on the proteins of the extracellular matrix, which can increase the migration of tumor cells which facilitates the formation of metastases⁽¹²⁻¹⁵⁾.

AIM OF THE STUDY

The aim of the study is to assess the changes in the level of TATI marker in patients with endometrial cancer who have initially undergone a surgical treatment once features of negative predictors have been found, and to determine the prognostic role of TATI marker in the assessment of treatment outcomes in patients with endometrial cancer.

MATERIAL AND METHOD

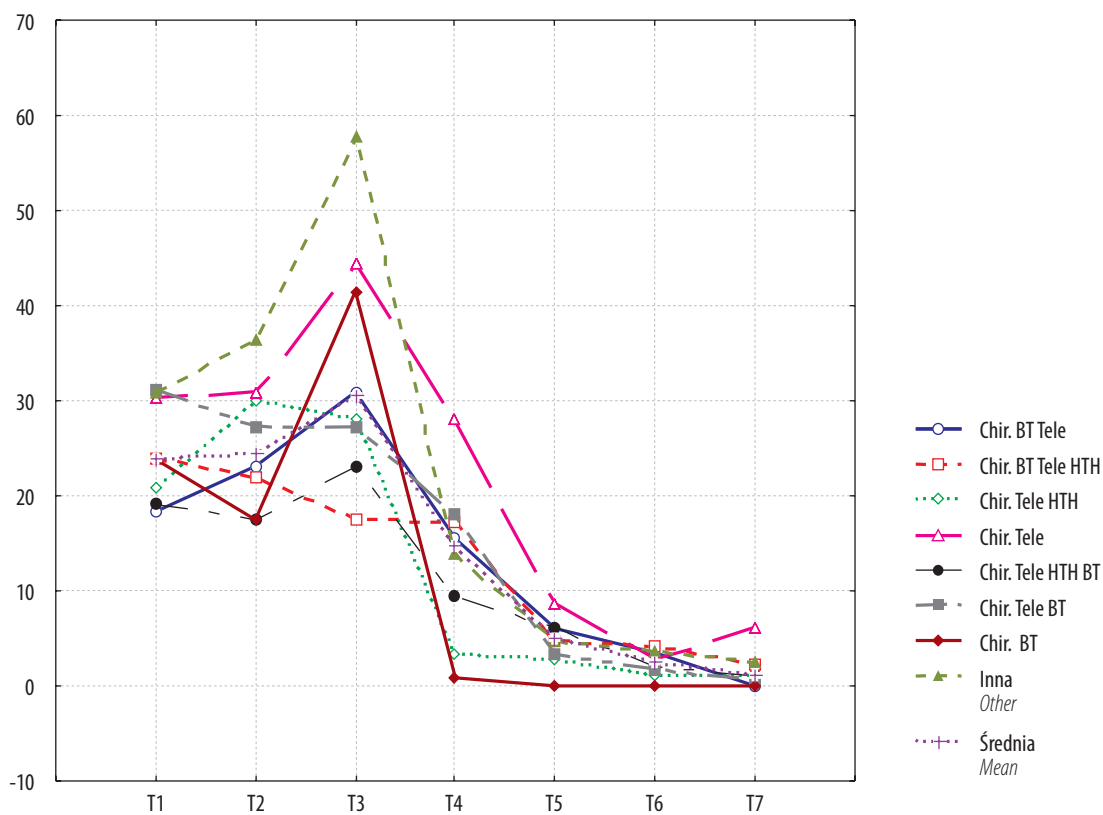
The analysis includes the evaluation of TATI marker level assayed in the blood serum of 317 patients with endometrial cancer. In this study the levels of the marker were evaluated in 305 patients who had initially been operated. Twelve patients were excluded from the study as they could not have been operated on due to internal diseases. All patients were treated in the period between 1994 and 1995 in accordance with the memorandum of clinical staging by FIGO of 1988. After the surgery, on the basis of histopathological protocol the patients were sent to the adjuvant therapy which consisted of the teletherapy, brachytherapy and hormonal therapy administered in various sequences. The order of selection of the complementary treatment method and values of the marker levels, depending on the treatment method, are shown in table 2 and graphically illustrated in fig. 1.

Once the treatment was completed, the patients had a check-up. The observation was carried out for as long as 17 years in the Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre and Institute of Oncology in Warsaw. The majority of patients (281) were operated on using the Freund method and only 24 patients treated with Wertheim method had their lymph nodes removed. The surgeries without removing the lymph nodes were consistent with the treatment protocol.

Kolejność leczenia <i>Treatment sequence</i>	T1 [µg/l]		T2 [µg/l]		T3 [µg/l]		T4 [µg/l]		T5 [µg/l]		T6 [µg/l]		T7 [µg/l]	
	Średnia <i>Mean</i>	N	Średnia <i>Mean</i>	N	Średnia <i>Mean</i>	N	Średnia <i>Mean</i>	N	Średnia <i>Mean</i>	N	Średnia <i>Mean</i>	N	Średnia <i>Mean</i>	N
Chir. BT Tele	18,35	84	23,12	84	30,92	84	15,49	84	6,04	84	3,48	84	0,00	84
Chir. BT Tele HTH	23,81	36	21,86	36	17,47	36	17,33	36	4,86	36	4,08	36	2,36	36
Chir. Tele HTH	20,88	14	29,93	14	27,93	14	3,31	13	2,85	13	1,15	13	1,15	13
Chir. Tele	30,33	21	30,95	21	44,48	21	28,20	20	8,67	21	2,86	21	6,19	21
Chir. Tele HTH BT	19,08	53	17,45	53	23,02	53	9,57	53	6,25	53	2,02	53	1,04	53
Chir. Tele BT	31,17	67	27,37	67	27,24	67	18,13	67	3,33	67	1,76	67	0,46	67
Chir. BT	23,83	18	17,50	18	41,50	18	0,83	18	0,00	18	0,00	18	0,00	18
Inna <i>Other</i>	30,87	23	36,30	23	57,87	23	13,96	23	4,87	23	3,61	23	2,43	23
Ogół grup <i>Groups in total</i>	23,94	316	24,39	316	30,61	316	14,62	314	4,97	315	2,62	315	1,18	315

Chir. – chirurgia; BT – brachyterapia; Tele – teleterapia; HTH – hormonoterapia.
Chir. – surgery; BT – brachytherapy; Tele – teletherapy; HTH – hormonal therapy.

Tabela 1. Sposoby leczenia uzupełniającego wraz z oceną dynamiki markera TATI u chorych z różną sekwencją leczenia uzupełniającego
Table 1. Methods of the adjuvant therapy with the evaluation of TATI marker dynamics in patients with a different sequence of the adjuvant therapy



Chir. – chirurgia; BT – brachyterapia; Tele – teleterapia; HTH – hormonoterapia.
Chir. – surgery; BT – brachytherapy; Tele – teletherapy; HTH – hormonal therapy.

Rys. 1. Wykres wartości poziomów markera TATI u chorych z różną sekwencją leczenia uzupełniającego
Fig. 1. Graphic illustration of TATI marker levels in patients with a different sequence of the adjuvant therapy

w Centrum Onkologii – Instytucie im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Większość chorych (281) operowano metodą Freunda, a węzły chłonne usunięto jedynie u 24 chorych operowanych metodą Wertheima. Operacje bez usuwania węzłów chłonnych były zgodne z ówczesnym protokołem leczenia.

Oznaczanie markera TATI wykonywano w chwili zgłoszenia się chorej do leczenia, a kolejne pobrania prowadzono przed każdym etapem leczenia i po danym etapie oraz w początkowym okresie obserwacji po ukończonym leczeniu. Dokonano 3–7 pobrań krwi u każdej badanej. Na potrzebę tego badania oceniono średnie poziomy markera u chorych po pierwotnej operacji ze stwierdzonymi niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. Do negatywnych czynników rokowniczych na podstawie protokołu histopatologicznego zaliczono: naciek raka w kanale szyjki macicy – u 76 (25%) chorych, obecność komórek nowotworowych w przymaciczach – u 40 (13%), przerzuty do jajników – u 38 (12%), do węzłów chłonnych biodrowych wewnętrznych – u 12 (4%), do biodrowych zewnętrznych – u 10 (3%), do węzłów zasłonowych – u 8 (3%), komórki raka obecne w świetle naczyń krwionośnych – u 71 (23%) chorych. Pełne dane wraz z poziomami TATI w kolejnych oznaczeniach prezentuje tabela 2.

Przedział referencyjny stężenia oznaczanego TATI w surowicy osób zdrowych wynosi 3–21 $\mu\text{g/l}$. Wartości wyższe uznawano za poziom świadczący o zmianach patologicznych.

Analiza statystyczna została przeprowadzona za pomocą pakietów statystycznych Statistica i PASW Statistics, zastosowano testy nieparametryczne – test *U* Manna-Whitneya, test Kruskala-Wallisa, a także chi-kwadrat.

TATI marker assay was performed when the patients applied for the treatment and the subsequent samplings were carried out before and after each stage of the treatment and in the initial part of the follow-up period once the treatment had been completed. In each of the examined patients 3–7 blood samplings were performed. For the sake of this study the average marker levels were evaluated in the patients after an initial surgery and with negative predictors. The negative predictors on the basis of histopathological protocol include: infiltration of cancer cells in the cervical canal – in 76 (25%) patients, the presence of tumor cells in the parametrium – in 40 (13%), the ovarian metastases – in 38 (12%), the metastases in the internal iliac lymph nodes – in 12 (4%), in the external iliac – in 10 (3%), metastases in the obturator nodes – in 8 (3%), cancer cells present in the lumen of blood vessels – in 71 (23%) patients. Table 2 presents complete data including TATI levels in the subsequent assays.

The reference range of the analyzed TATI concentration in the blood serum of healthy individuals is 3–21 $\mu\text{g/L}$. Higher values were considered indicators of the pathological changes.

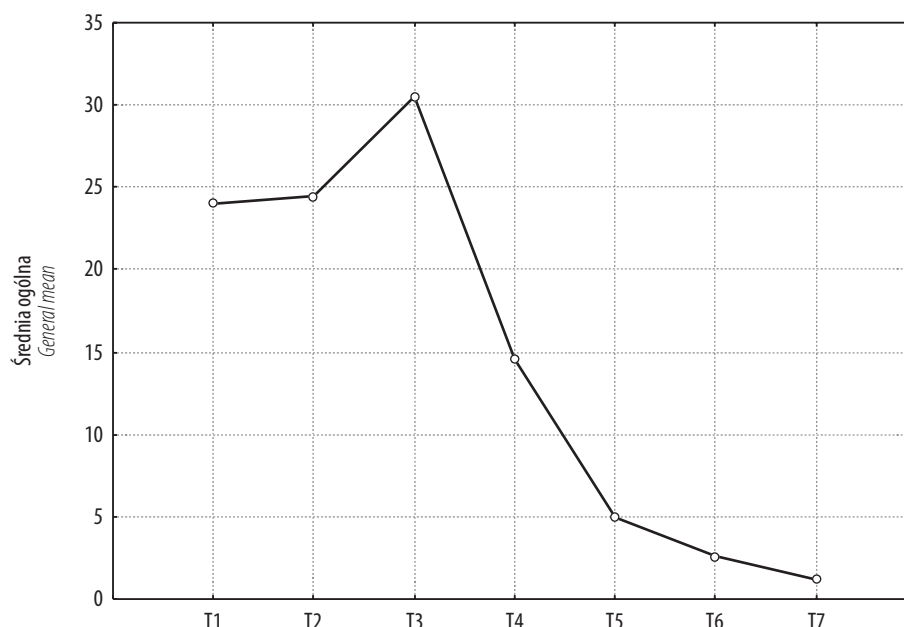
Statistical analysis was carried out using the statistical software packages Statistica and PASW Statistics and non-parametric tests – Mann-Whitney *U* test, Kruskal-Wallis test and chi-squared test – were performed.

RESULTS

During the evaluation of TATI marker levels, the growing trend of its value was observed in the second and third (T2 and T3) sampling in all examined patients.

Naciek raka stwierdzany poza trzonem macicy <i>Cancer infiltration reported outside of the core of the uterus</i>	Liczba chorych – N <i>Number of patients – N</i>	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
Szyjka macicy <i>Cervix</i>	76	27,54	27,11	44,64	41,05	31,33	33,00	17,50
Przymacicza <i>Parametrium</i>	40	27,69	30,25	46,18	26,88	7,28	3,08	1,28
Jajniki <i>Ovarians</i>	38	32,21	38,97	44,71	32,27	7,27	2,24	0,57
Węzły chłonne biodrowe wewnętrzne <i>Internal iliac lymph nodes</i>	12	29,41	29,25	23,25	32,08	14,42	5,25	2,42
Węzły chłonne biodrowe zewnętrzne <i>External iliac lymph nodes</i>	10	33,50	33,18	23,10	27,40	15,20	5,60	2,90
Węzły chłonne zasłonowe <i>Obturator lymph nodes</i>	8	35,00	28,25	20,75	27,38	16,50	3,13	1,25
Naczynia <i>Blood vessels</i>	71	31,82	31,52	40,30	25,19	4,73	2,07	0,85

Tabela 2. Średnie wartości TATI w zależności od obecności niekorzystnych czynników rokowniczych
Table 2. The mean values of TATI marker, depending on the presence of negative predictors



Rys. 2. Średnie poziomy TATI wszystkich pobrań (T1–T7) markera w badanej grupie
 Fig 2. Graphic illustration of the mean TATI marker levels from all samplings (T1–T7) in the study group

WYNIKI

Podczas oceny stężenia markera TATI u wszystkich badanych zaobserwowano tendencję wzrostową jego wartości w drugim i trzecim (T2 i T3) pobraniu. Maksymalną wartość uzyskiwano w trzecim pobraniu (T3),

The maximal value was obtained in the third sampling (T3), and then the average level of the marker decreased progressively towards zero (fig. 2). The observed concentrations of TATI in the blood serum were at 25–1125 µg/L and were higher in all patients with the observed features of negative predictors compared to the patients free from such burdens.

	Średnia z czterech pobrań TATI <i>The mean of four TATI sampling</i>				
Szyjka <i>Cervix</i>	N	Średnia rang <i>Mean rank</i>	Suma rang <i>Sum of ranks</i>	Średnia <i>Mean</i>	Odchylenie standardowe <i>SD (standard deviation)</i>
0	229	149,95	34 338,50	28,89	49,35
1	76	162,19	12 326,50	32,68	49,76
Razem <i>Total</i>	305				

	Średnia z czterech pobrań TATI <i>The mean of four TATI samplings</i>
Test U Manna-Whitneya <i>Mann-Whitney U test</i>	8003,50
Test W Wilcoxona <i>Wilcoxon W test</i>	34 338,50
Z	-1,05
Poziom istotności (dwustronny) <i>The significance level (two-tailed)</i>	0,29
Zmienna grupująca: SZYJKA <i>The grouping variable: CERVIX</i>	

Tabela 3. Ocena wpływu średniej z czterech pobrań TATI w grupie chorych z obecnymi naciekami raka w szyjce i bez raka w szyjce macicy
 Table 3. Evaluation of the influence of the mean of four TATI samplings in patients with cancer infiltration present in the cervix and those without cervical cancer

Przerzuty <i>Metastases</i>	T1		T2		T3		T4		T5		T6		T7	
	<i>N</i>	<i>Średnia</i> <i>Mean</i>	<i>N</i>	<i>Średnia</i> <i>Mean</i>	<i>N</i>	<i>Średnia</i> <i>Mean</i>	<i>N</i>	<i>Średnia</i> <i>Mean</i>	<i>N</i>	<i>Średnia</i> <i>Mean</i>	<i>N</i>	<i>Średnia</i> <i>Mean</i>	<i>N</i>	<i>Średnia</i> <i>Mean</i>
Nie <i>No</i>	249	23,00	248	21,03	172	33,15	90	30,76	40	20,93	20	25,90	8	16,38
Tak <i>Yes</i>	68	27,91	68	37,29	57	47,98	34	53,59	18	40,56	10	30,40	6	40,17
Średnia <i>Mean</i>	317	24,01	316	24,47	229	36,84	124	37,02	58	27,02	30	27,40	14	26,57

Tabela 4. Ocena dynamiki markera TATI u chorych z obecnymi pierwszymi przerzutami odległymi
Table 4. The evaluation of TATI marker dynamics in patients with the first distant metastases

a następnie progresywnie średni poziom markera obniżał się w kierunku zera (rys. 2). Stwierdzone stężenia TATI w surowicy krwi wynosiły 25–1125 µg/l i były wyższe u wszystkich chorych z obecnymi negatywnymi cechami rokowniczymi w porównaniu z pacjentkami wolnymi od tych obciążeń.

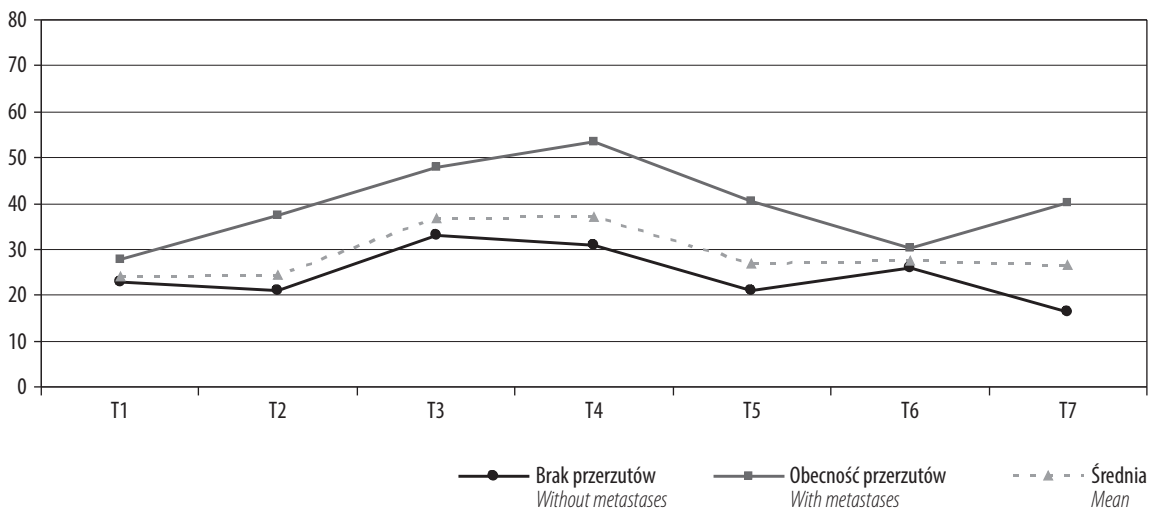
W dalszej analizie porównano średnią wartość TATI z czterech pierwszych oznaczeń poziomu markera (T1–T4) u chorych ze stwierdzanymi negatywnymi cechami rokowniczymi. W tabeli 3 przedstawiono wyniki dla chorych z naciekiem raka rozpoznany także w szyjce macicy, podobną analizę przeprowadzono w stosunku do pozostałych negatywnych cech rokowniczych. Na jej podstawie nie stwierdzono istotnych różnic w średnim poziomie markera TATI z czterech pierwszych pobrań pomiędzy grupami chorych z obecnością komórek nowotworowych w szyjce, przymaciczach, jajnikach i w węzłach chłonnych w stosunku do chorych, u których czynniki te nie występowały.

Jedynie w grupie chorych ze wznową bez przerzutów i przy stwierdzeniu zachorowania na drugi nowotwór

In the further analysis the average value of TATI from the first four assays of its level (T1–T4) were compared in patients with the observed negative predictors. Table 3 shows the results for patients with cancer infiltration diagnosed also in the cervix, and a similar analysis was carried out in relation the remaining negative predictors. On this basis no significant differences were found in the average level of TATI marker of the first four TATI samplings between the groups of patients with cancerous cells present in the cervix, parametrium, ovaries and lymph nodes and the patients without these factors.

TATI marker values differ significantly in terms of the average level in the first four assays (Mann-Whitney $U = 2806.00$, $Z = -5.20811$, $p = 0.000000$) only in patients with cancer recurrence without metastases and with another cancer diagnosed compared to patients without the recurrence.

Higher levels of TATI marker have been observed in patients with diagnosed metastases, in measurements from 2 to 5 (table 4), compared to the group without recurrence. Moreover, a gradual increase of TATI marker has



Rys. 3. Średnie wartości poziomów markera TATI u chorych z rozpoznanymi przerzutami odległymi lub bez przerzutów
Fig 3. Values of TATI marker levels in patients with distant metastases

w porównaniu z chorymi bez wznowy wartości markera TATI różnią się wysoce istotnie średnim poziomem w pierwszych czterech oznaczeniach (U Manna-Whitneya = 2806,00; $Z = -5,20811$; $p = 0,000000$).

W grupie chorych ze stwierdzonymi przerzutami obserwowano wyższy poziomy markera TATI w pomiarach od 2. do 5. (tabela 4) w porównaniu z grupą bez przerzutów. Ponadto w grupie tej obserwowano stopniowy wzrost markera TATI od 1. do 4. pobrania (rys. 3).

W grupie chorych z obecnymi przerzutami i bez przerzutów poziomy różnią się wysoce istotnie średnim poziomem markera TATI w pierwszych czterech oznaczeniach (test Manna-Whitneya: $U = 5206,000$; $Z = -4,97475$; $p = 0,000001$). A więc stwierdzenie wzrostu poziomu markera w kolejnym, czwartym pobraniu może sugerować niepowodzenie leczenia.

Wśród 305 badanych kobiet wznowy miejscowe choroby występowały od 1 miesiąca do 2 lat, zaś przerzuty odległe rozpoznawano od 11 miesięcy do 11 lat po zakończeniu leczenia.

Obserwując czas przeżycia badanych, stwierdzono, że istnieje zależność między typem operacji, jej brakiem a czasem przeżycia (test Kruskala-Wallisa: $H(2, N = 317) = 8,627917$, $p = 0,0134$). Całkowity czas przeżycia w grupie chorych operowanych bez węzłów chłonnych był dłuższy (średnia 4,67; SD = 3,66) w porównaniu z chorymi nieoperowanymi (średnia 2,41; SD = 1,11). Jednocześnie porównano z perspektywy 17-letniej obserwacji wyniki leczenia operacyjnego bez usuwania i z usuwaniem węzłów chłonnych miedniczych. Stwierdzono, że istnieje zależność między typem operacji a czasem wolnym od choroby (test Kruskala-Wallisa: $\chi^2 = 7,908$, $p = 0,019$). W grupie operowanych bez usuwania węzłów chłonnych średni czas wolny od choroby był dłuższy (średnia 3,55; SD = 3,61) niż u chorych, u których usuwano węzły chłonne (średnia 3,26; SD = 4,04).

WNIOSKI

1. Marker TATI – trzustkowego inhibitora trypsyny – jest dobrym wskaźnikiem rokowniczym w ocenie efektów leczenia chorych na raka trzonu macicy.
2. Poziomy stężenie markera TATI należy oceniać w toku leczenia i po jego ukończeniu co najmniej czterokrotnie – wartość tego czwartego stężenia jest znamienne związane z wystąpieniem niepowodzeń po leczeniu stwierdzanych od 1 do 11 lat po leczeniu.
3. Węzły chłonne powinny być operacyjnie usuwane jedynie u tych chorych na raka trzonu macicy, u których wcześniej stwierdzono, iż są one zmienione przez przerzuty.

OMÓWIENIE

Wśród dostępnej literatury istnieje szereg doniesień o wykorzystaniu TATI w prognozowaniu przebiegu nowotworów o różnej lokalizacji. Jeżeli chodzi o kobiety,

been observed in this group from the first to the fourth sampling (fig. 3).

Between the group diagnosed with metastases and the group without metastases there was a significant difference in the levels of TATI marker in terms of the mean level of the marker in the first four assays (Mann-Whitney $U = 5206,000$, $Z = -4,97475$, $p = 0,000001$). Consequently, if the next (fourth) sampling shows an increased level of the marker, this may point to the failure of the treatment.

Among 305 observed women local recurrence of the disease occurred after 1 month to 2 years, and the distant metastases were diagnosed after 11 months to 11 years following the completion of the treatment.

The observation of patients survival time showed that there is a correlation between the type of surgery, the lack of surgery and the survival time (Kruskal-Wallis test: $H(2, N = 317) = 8,627917$, $p = 0,0134$). The overall survival time in patients who underwent surgery without the removal of lymph nodes was longer (mean 4.67; SD = 3.66) than in patients who did not undergo any surgery (mean 2.41; SD = 1.11). At the same time, 17-year follow-up period results of surgical treatment without the removal and with removal of pelvic lymph nodes have been analyzed. It has been found that there is a relationship between the type of surgery and the disease-free period (Kruskal-Wallis test: $\chi^2 = 7,908$, $p = 0,019$). In the patient group without the removal of lymph nodes during surgery, the mean disease-free period was significantly longer (mean 3.55; SD = 3.61) in comparison to the patients with lymphadenectomy (mean 3.26; SD = 4.04).

CONCLUSIONS

1. TATI marker – a pancreatic trypsin inhibitor – is a good predictor in evaluating the treatment effects of patients with endometrial cancer.
2. TATI marker concentration levels must be evaluated in the course of the treatment and after its completion at least four times – the value of the fourth concentration is significantly associated with the occurrence of failures after the treatment reported from 1 to 11 years after the treatment.
3. The lymph nodes should be surgically removed only in those patients with endometrial cancer who have been previously diagnosed with the metastatic changes of the lymph nodes.

DISCUSSION

The available literature provides several reports concerning the use of TATI marker in the prognosis of cancer with different localization. As regards women, the reports concerning the role of this marker in the diagnosis of mucinous ovarian cancer are the most numerous. It was observed in these patients that the level of concentration

najlichniesze są doniesienia o roli tego markera w rozpoznawaniu raka słuźowego jajnika. U chorych tych stwierdzano, że poziom stężenia TATI wzrastał wyraźnie w pierwszych fazach choroby, następnie tempo było mniejsze i skorelowane z zaawansowaniem choroby. W nowotworach narządu rodnego wysokie stężenie TATI zaobserwowano zarówno w moczu, jak i surowicy. Austriaccy naukowcy w badaniu oceniającym czułość markera TATI u kobiet z endometriozą⁽¹⁵⁾ stwierdzili, iż we wczesnych etapach choroby marker wykazywał niewielką czułość, która stopniowo wzrastała wraz z zaawansowaniem choroby. Aby zwiększyć czułość diagnostyczną TATI w rozpoznawaniu nowotworów, niektórzy autorzy zalecają łączenie jego oceny z oceną innego markera, np. CA-125^(15,16). W przypadku raka płuca poza TATI zalecane jest oznaczenie CEA. Połączenie to sprawia, że czułość oznaczenia znacznie wzrasta i wynosi około 74%⁽¹⁷⁾. W przypadku nowotworu piersi wykazano, że poziom TATI zwiększa się wraz ze stopniem zaawansowania choroby, lecz samo oznaczenie TATI nie jest wystarczającym wskaźnikiem prognostycznym, a połączenie z innymi markerami nie jest użyteczne klinicznie^(16,18).

W badaniu chorych na raka gruczołu krokowego Paju i wsp. stwierdzili, że ekspresja TATI wzrasta wraz ze stopniem zaawansowania i złośliwością raka. Wysokie stężenia TATI, podobnie jak w innych typach guzów, występują częściej w przypadku nowotworów o charakterze złośliwym, a utrzymywanie wysokich stężeń może przyczynić się do inwazji oraz wystąpienia przerzutów⁽¹⁹⁾. W diagnostyce raka pęcherza moczowego TATI okazał się bardziej przydatny niż markery dotychczas oznaczane w surowicy: tkankowy antygen polipeptydowy (TPA), karcinoembrionalny antygen (CEA) czy antygen raka płaskonabłonkowego (SCC-Ag). W zależności od stopnia zaawansowania zwiększone stężenia TATI występują u 20–70% chorych, co wskazuje na istotną rolę TATI w monitorowaniu procesu leczenia oraz w ocenie jego skuteczności⁽²⁰⁾.

Badania wskazujące na istotną wartość prognostyczną markera TATI w diagnostyce raka jajnika, nowotworów pęcherza moczowego i w poopercyjnej obserwacji chorych na raka nerki skłoniły do przeprowadzenia analiz dotyczących użyteczności klinicznej tego markera^(21–23). Solakidi i wsp. odnotowali, że oznaczenia TATI mogą być użyteczne klinicznie jako uzupełnienie biomarkerów w diagnostyce i monitorowaniu nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego. Wykazali wyższą czułość TATI niż powszechnie dotąd oznaczanego s-CEA⁽²⁴⁾.

W badaniu własnym stwierdzono, że określenie poziomu TATI u chorych na raka trzonu macicy ze współistniejącymi negatywnymi czynnikami rokowniczymi nie wykazuje charakterystycznych fluktuacji poziomów w stosunku do chorych bez tych negatywnych cech.

Stosowanie różnych sekwencji metod leczenia zdaje się mieć wpływ na poziomy markera TATI. Stosowanie teleterapii i brachyterapii łącznie lub jednej z tych metod

of TATI marker significantly increased in the early stages of the disease, then the rate was lower and correlated with the severity of the disease. In case of gynecologic cancers, a high TATI marker concentration has been observed both in the urine and in the blood serum. In a study evaluating the sensitivity of TATI marker in women with endometriosis⁽¹⁵⁾ the Austrian researchers found that in the early stages of the disease, marker showed little sensitivity which gradually increased along with the severity of the disease. To improve the diagnostic sensitivity of TATI marker in the diagnosis of cancer, some authors recommend to combine its evaluation with the evaluation of a different marker, such as CA-125^(15,16). In the case of lung cancer, apart from TATI marker evaluation, also CEA assay is recommended. Such combination allows for a significant increase of the sensitivity up to app. 74%⁽¹⁷⁾.

In the case of breast cancer it has been shown that the level of TATI marker increases with the severity of the disease, but the assay of TATI marker alone is not a sufficient predictor and the combination with other markers is not clinically useful^(16,18).

In a study of patients with prostate cancer Paju *et al.* have found that the expression of TATI marker increases with the severity of cancer and its malignancy. High concentrations of TATI marker, as in other types of tumors, are more frequent in case of malignant tumors, and its high concentrations can contribute to the invasion and metastasis⁽¹⁹⁾. In the diagnosis of bladder cancer, TATI marker was more useful than the previously assayed markers in the blood serum: tissue polypeptide antigen (TPA), carcinoembryonic antigen (CEA) or squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag). Depending on the severity of the disease, the increased concentrations of TATI marker occur in 20–70% of patients, which points to an important role of TATI marker in the treatment monitoring and evaluation of its effectiveness⁽²⁰⁾.

Studies indicating an significant prognostic value of TATI marker in the diagnosis of ovarian cancer, bladder cancers and postoperative observation of patients with renal cell carcinoma came as encouragement to carry out the studies concerning the clinical utility of this marker^(21–23). Solakidi *et al.* have noted that the assay of TATI marker may be clinically useful as complementary to biomarkers in the diagnosis and monitoring of gastrointestinal malignant tumors. They showed that TATI had a higher sensitivity than the commonly assayed s-CEA⁽²⁴⁾.

In the present study it was found that the evaluation of TATI level in patients suffering from the endometrial cancer and with concomitant negative predictors does not manifest characteristic fluctuations of levels in comparison to the patients without these negative features. The use of different treatment method sequences seems to have an influence on TATI marker levels. The use of teletherapy and brachytherapy combined or one of these methods of radiotherapy affects the level of a marker

radioterapii wpływa na poziom markera – następuje jego spadek w czwartym pomiarze, co przedstawiono na rys. 1.

W toku 17-letniej obserwacji badanej grupy 305 chorych stwierdzono, że wzrost poziomu markera TATI obserwowany w kolejnych czterech oznaczeniach jest wysoce statystycznie znamienne u chorych ze wznową choroby bez przerzutów i z obecnym drugim rakiem. Wzrost stężenia markera w czterech oznaczeniach może z ogromnym prawdopodobieństwem ($p = 0,0001$) sugerować wystąpienie przerzutów odległych nawet długo po leczeniu.

Markery nowotworowe w dalszym ciągu wykazują zbyt małą czułość i swoistość, aby ich oznaczanie mogło być pewną i wiarygodną metodą diagnostyczną. Jednakże opierając się na wieloletniej, 17-letniej obserwacji chorych, można wysnuć wniosek, że w ocenie markera TATI wartości stężeń pierwszych czterech pobrań markera mają istotne znaczenie prognostyczne odnośnie do wystąpienia wznowy lub przerzutów odległych.

W prezentowanym badaniu niepowodzenie leczenia pod postacią wznowy lub przerzutów obserwowano od 1 miesiąca do 11 lat po leczeniu.

Usuwanie węzłów chłonnych u chorych na raka trzonu macicy jest obecnie przedmiotem dyskusji zwolenników i przeciwników tej metody postępowania. Współistnienie triady chorób towarzyszących rakowi trzonu macicy znacząco obciąża chore, u których poszerzenie operacji o wyluszczenie węzłów chłonnych wpływa na wzrost powikłań, a nawet zgonów w tym okresie⁽²⁵⁻²⁷⁾. Obecnie trwają próby wyodrębnienia czynników molekularnych wskazujących, bez ingerencji chirurgicznej, na zajęcie przez nowotwór węzłów chłonnych, co pozwoliłoby na ograniczenie zasięgu operacji u części chorych⁽²⁸⁾. Prezentowana analiza oparta na długim okresie obserwacji wykazała znamienne różnicę na korzyść dłuższego czasu wolnego od choroby i całkowitego przeżycia u chorych operowanych bez usuwania węzłów chłonnych.

– we can observe its decrease in the fourth measurement, as shown in fig. 1.

During the 17-year follow-up period we found in the group of 305 examined patients that the increase of TATI marker level observed in four subsequent assays is highly statistically significant in patients with recurrent non-metastatic disease and with the second cancer. The increase in concentration of TATI marker in the four assays can point to, with great probability ($p = 0.0001$), the occurrence of the distant metastases, even after a long-time following the completion of the treatment.

Tumor markers continue to show a very low sensitivity and specificity for their assays to be a safe and reliable diagnostic method. However, based on a long-term, 17-year-long follow-up period of patients, concluded conclusion may be drawn that the values of the first four TATI marker samplings are important predictors regarding a local recurrence of the distant metastasis.

In this study the failure of the treatment in the form of recurrence or metastases was observed after 1 month to 11 years after the treatment.

The removal of lymph nodes in patients with endometrial cancer is currently discussed by supporters and opponents of this procedure. The coexistence of triad of the endometrial cancer-related diseases significantly encumbers the patients for whom the extension of the surgery of the lymph nodes by enucleation may mean more severe complications and even death in this period⁽²⁵⁻²⁷⁾. Currently, there are many attempts to distinguish the molecular factors indicating, without the surgical intervention, the malignant infiltration of lymph nodes, which would allow for the limitation of the surgery scope in some patients⁽²⁸⁾. The presented analysis, based on the long-term follow-up period, showed a significant difference in favor of a longer disease-free period and the overall survival in patients who underwent surgery without the removal of the lymph nodes.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Stenman U.H., Huhtala M.L., Koistinen R., Seppälä M.: Immunochemical demonstration of an ovarian cancer-associated urinary peptide. *Int. J. Cancer* 1982; 30: 53–57.
2. Duffy M.J.: Prognostic and predictive markers in cancer. *J. Clin. Lig. Assay* 1999; 22: 331–334.
3. SPINK1 serine peptidase inhibitor, Kazal type 1 [*Homo sapiens*]. Gene ID: 6690. Adres: www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6690 [cytowany 10 lipca 2012 r.].
4. Stenman U.H.: Tumor-associated trypsin inhibitor. *Clin. Chem.* 2002; 48: 1206–1209.
5. Huhtala M.L., Pesonen K., Kalkkinen N., Stenman U.H.: Purification and characterization of a tumor-associated trypsin inhibitor from the urine of a patient with ovarian cancer. *J. Biol. Chem.* 1982; 257: 13713–13716.
6. Stenman U.H., Koivunen E., Itkonen O., Halila H.: Clinical use and biological function of tumor-associated trypsin inhibitor (TATI). Edizioni Minerva Medica S.P.A., Torino 1993: 351–361.
7. Marchbank T., Weaver G., Nilsen-Hamilton M., Playford R.J.: Pancreatic secretory trypsin inhibitor is a major motogenic and protective factor in human breast milk. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2009; 296: G697–G703.
8. Marchbank T., Mahmood A., Fitzgerald A.J. i wsp.: Human pancreatic secretory trypsin inhibitor stabilizes intestinal mucosa against noxious agents. *Am. J. Pathol.* 2007; 171: 1462–1473.
9. Venesmaa P., Stenman U.H., Forss M. i wsp.: Pre-operative serum level of tumour-associated trypsin inhibitor and residual tumour size as prognostic indicators in stage III epithelial ovarian cancer. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1998; 105: 508–511.
10. Kobayashi K., Horiuchi M., Saheki T.: Pancreatic secretory trypsin inhibitor as a diagnostic marker for adult-onset type II citrullinemia. *Hepatology* 1997; 25: 1160–1165.
11. Lasso A., Borgström A., Ohlsson K.: Elevated pancreatic secretory trypsin inhibitor levels during severe inflammatory disease, renal insufficiency, and after various surgical procedures. *Scand. J. Gastroenterol.* 1986; 21: 1275–1280.
12. Miyata S., Koshikawa N., Higashi S. i wsp.: Expression of trypsin in human cancer cell lines and cancer tissues and its

- tight binding to soluble form of Alzheimer amyloid precursor protein in culture. *J. Biochem.* 1999; 125: 1067–1076.
13. Halila H., Lehtovirta P., Stenman U.H., Seppälä M.: CA 125 in the follow-up of patients with ovarian cancer. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1988; 67: 53–58.
 14. Peters-Engl C., Medl M., Ogris E., Leodolter S.: Tumor-associated trypsin inhibitor (TATI) and cancer antigen 125 (CA125) in patients with epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res.* 1995; 15: 2727–2730.
 15. Patton P.E., Field C.S., Harms R.W., Coulam C.B.: CA-125 levels in endometriosis. *Fertil. Steril.* 1986; 45: 770–773.
 16. Barbieri R.L., Niloff J.M., Bast R.C. Jr i wsp.: Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil. Steril.* 1986; 45: 630–634.
 17. Järvisalo J., Hakama M., Knekt P. i wsp.: Serum tumor markers CEA, CA 50, TATI, and NSE in lung cancer screening. *Cancer* 1993; 71: 1982–1988.
 18. Sjöström J., Alfthan H., Joensuu H. i wsp.: Serum tumour markers CA 15-3, TPA, TPS, hCG β and TATI in the monitoring of chemotherapy response in metastatic breast cancer. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2001; 61: 431–441.
 19. Paju A., Hotakainen K., Cao Y. i wsp.: Increased expression of tumor-associated trypsin inhibitor, TATI, in prostate cancer and in androgen-independent 22Rv1 cells. *Eur. Urol.* 2007; 52: 1670–1679.
 20. Pectasides D., Bafaloucos D., Antoniou F. i wsp.: TPA, TATI, CEA, AFP, β -HCG, PSA, SCC, and CA 19-9 for monitoring transitional cell carcinoma of the bladder. *Am. J. Clin. Oncol.* 1996; 19: 271–277.
 21. Taccone W., Mazzon W., Belli M.: Evaluation of TATI and other markers in solid tumors. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* 1991; 207: 25–32.
 22. Satake K., Inui A., Sogabe T. i wsp.: The measurement of serum immunoreactive pancreatic secretory trypsin inhibitor in gastrointestinal cancer and pancreatic disease. *Int. J. Pancreatol.* 1988; 3: 323–331.
 23. Pasanen P., Eskelinen M., Kulju A. i wsp.: Tumour-associated trypsin inhibitor (TATI) in patients with colorectal cancer: a comparison with CEA, CA 50 and CA 242. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1995; 55: 119–124.
 24. Solakidi S., Dessypris A., Stathopoulos G.P. i wsp.: Tumour-associated trypsin inhibitor, carcinoembryonic antigen and acute-phase reactant proteins CRP and α 1-antitrypsin in patients with gastrointestinal malignancies. *Clin. Biochem.* 2004; 37: 56–60.
 25. Aalders J.G., Thomas G.: Endometrial cancer – revisiting the importance of pelvic and para aortic lymph nodes. *Gynecol. Oncol.* 2007; 104: 222–231.
 26. Frumovitz M., Bodurka D.C., Broaddus R.R. i wsp.: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in women with high-risk endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2007; 104: 100–103.
 27. Benedetti Panici P., Basile S., Maneschi F. i wsp.: Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J. Natl Cancer Inst.* 2008; 100: 1707–1716.
 28. Trovik J., Wik E., Stefansson I.M. i wsp.: Stathmin overexpression identifies high-risk patients and lymph node metastasis in endometrial cancer. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17: 3368–3377.