

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Nadežda

LACHEJ

# Notch signalinio kelio klinikinė svarba gimdos kūno vėžio atveju

**DAKTARO DISERTACIJA**

Medicinos ir sveikatos mokslai,  
medicina M 001

---

VILNIUS 2019

Disertacija rengta 2014–2019 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakultete. Moksliniai tyrimai atlikti Nacionaliniame vėžio institute bei Vilniaus universiteto Gyvybės mokslų centre.

Mokslinius tyrimus rėmė Lietuvos mokslo taryba, doktorantūra buvo finansuojama ES struktūrinių fondų lėšomis.

**Mokslinė vadovė:**

**prof. dr. Janina Didžiapetrienė** (Nacionalinis vėžio institutas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001)

**Mokslinis konsultantas:**

**prof. dr. Kęstutis Sužiedėlis** (Vilniaus universitetas, gamtos mokslai, biochemija – N 004)

**Kalbos redaktorė:** Ieva Puluikienė

## TURINYS

SANTRUMPOS .....	5
1. ĮVADAS.....	7
1.1. Darbo tikslas.....	8
1.2. Darbo uždaviniai .....	8
1.3. Ginamieji teiginiai.....	9
1.4. Darbo mokslinis naujumas ir praktinė reikšmė .....	9
1.5. Autoriaus indėlis.....	9
2. LITERATŪROS APŽVALGA .....	11
2.1. Notch signalinis kelias ir jo komponentai .....	11
2.2. Notch signalinio kelio reikšmė sergant vėžiu.....	14
2.3. Gimdos kūno vėžio paplitimas ir rizikos veiksniai .....	16
2.4. Gimdos kūno kancerogenezės mechanizmai .....	19
2.5. Gimdos kūno vėžio gydymo principai .....	23
2.6. Klinikinė Notch signalinio kelio reikšmė gimdos kūno vėžio atveju .....	27
3. TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODAI.....	32
3.1. Tiriamieji ir jų charakteristikos .....	32
3.2. Tyrimo metodai .....	35
3.2.1. Antropometriniai matavimai .....	35
3.2.2. Naudota įranga .....	35
3.2.3. RNR išskyrimas.....	36
3.2.4. Kopijinės DNR (kDNR) sintezė.....	36
3.2.5. Kiekybinė PGR.....	36
3.2.6. Kiekybinė PGR naudojant gardeles.....	37
3.2.7. Imunofermeninė analizė ( <i>Western blot</i> ).....	38
3.2.8. Baltymų raiškos įvertinimas .....	39
3.2.9. Statistinė duomenų analizė.....	39
4. REZULTATAI.....	41
4.1. Tyrimo planas.....	41
4.2. Notch signalinio kelio komponentų raiškos pokyčiai priklausomai nuo ligos stadijos.....	41
4.3. Notch signalinio kelio komponentų raiškos pokyčiai priklausomai nuo naviko diferenciacijos laipsnio.....	53
4.4. Notch signalinio kelio komponentų raiškos pokyčiai priklausomai nuo naviko histologinio tipo.....	55
4.5. Notch signalinio kelio komponentų raiškos pokyčiai priklausomai nuo naviko limfovaskulinės invazijos .....	57

4.6. Notch signalinio kelio komponentų raiškos pokyčiai priklausomai nuo naviko invazijos į miometriumą .....	59
4.7. Notch signalinio kelio komponentų raiškos pokyčiai priklausomai nuo pacienčių amžiaus bei koreliacijos tarp tirtųjų parametrų vertinimas ... ..	59
4.8. Notch signalinio kelio komponentų genų raiškos pokyčiai navikiniame audinyje, nustatyti panaudojus PGR gardeles.....	63
4.9. Pacienčių išgyvenamumas priklausomai nuo klinikinių-patologinių charakteristikų ir Notch signalinio kelio komponentų raiškos .....	64
REZULTATŲ APTARIMAS .....	73
IŠVADOS.....	78
ATEITIES TYRIMŲ PERSPEKTYVOS .....	79
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	80
PUBLIKACIJOS IR PRANEŠIMAI.....	96
PRIEDAI .....	97

## SANTRUMPOS

(vartojamos tekste daugiau negu vieną kartą)

<i>ACTB</i>	– <i>beta</i> aktino (angl. <i>beta actin</i> ) genas
<i>ADAM</i>	– transmembraninis ląstelių adhezijos reguliatorius, baltymas, pasižymintis disintegrino ir metaloproteinazės domenais (angl. <i>a disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein</i> )
<i>AXIN2</i>	– į aksiną panašus (angl. <i>axin-like</i> ) baltymas, aksinas 2
<i>CTNNB1</i>	– genas, koduojantis β-kateniną
<i>DLL</i>	– Notch signalinio kelio ligandas (angl. <i>delta-like ligand</i> )
<i>DNR</i>	– deoksiribonukleorūgštis
<i>FIGO</i>	– Tarptautinė akušerijos ir ginekologijos federacija (angl. <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i> )
<i>FZD</i>	– su G-baltymais susijęs transmembraninis receptorių, Frizzled (angl. <i>Frizzled</i> ) receptorių
<i>G</i>	– naviko diferenciacijos laipsnis (angl. <i>tumor differentiation grade</i> )
<i>G1</i>	– gerai diferencijuotas navikas
<i>G2</i>	– vidutiniškai diferencijuotas navikas
<i>G3</i>	– blogai diferencijuotas navikas
<i>HER2</i>	– žmogaus epidermio augimo veiksnio receptorių 2 (angl. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i> )
<i>HER2/NEU</i>	– protoonkogenas, kuris tampa onkogenu dėl amplifikacijos
<i>HES1</i>	– Notch signalinio kelio veiksnys (taikiny), transkripcijos slopiklis, pasižymintis afiniškumu N-konservatyviai promotoriaus sekai CACNAG (angl. <i>hairy and enhancer of split-1, Notch pathway component/target, suppressor of transcription preferentially binding to promoter non canonical N-box1</i> )

HEY1	– Notch signalinio kelio veiksnys (taikiny), transkripcijos slopiklis, pasižymintis afiniškumu E-konservatyviai promotoriaus sekai CANNTG (angl. <i>hairy and enhancer of split-1, Notch pathway component/target, suppressor of transcription preferentially binding to promoter canonical E-box</i> )
Hh	– Hedgehog (angl. <i>Hedgehog</i> ) signalinis kelias
HPRT1	– hipoksantino fosforiboziltransferazę 1 (angl. <i>hypoxanthine phosphoribosyltransferase 1</i> ) koduojantis genas
iRNR	– informacinė RNR
JAG	– Notch signalinio kelio ligandas (angl. <i>Jagged</i> )
kDNR	– kopijinė DNR
KMI	– kūno masės indeksas
NICD	– viduląstelinis Notch receptoriaus domenai (angl. <i>Notch intracellular domain</i> )
Notch	– Notch signalinis kelias
PSEN	– gama sekretazės intramembraninės proteazės katalitinis subvienetas presenilinas (angl. <i>presenilin</i> )
PSENEN	– presenilino 2 stipriklis (angl. <i>presenilin enhancer 2 homolog</i> )
PTEN	– naviką slopinantis genas, koduojantis fosfatazės ir tenzino homologą (angl. <i>phosphatase and tensin homolog</i> )
RNR	– ribonukleorūgštis
TNM	– Piktybinių navikų išplitimo vertinimo sistema (angl. <i>Tumor, Nodes, Metastasis</i> )
p	– reikšmingumo lygmuo
PGR	– polimerazės grandininė reakcija
TP53	– su vėžiu susijusio baltymo p53 (angl. <i>tumour protein 53</i> ) genas
Wnt	– Wnt signalinis kelias

## 1. ĮVADAS

Pasaulyje gimdos kūno vėžys tarp piktybinių moters navikų užima šeštąją vietą. 2018 metais iš viso diagnozuota daugiau nei 380 tūkst. naujų gimdos kūno vėžio atvejų [1]. Didžiausias sergamumas yra Šiaurės Amerikoje ir Europoje, mažiausias – Afrikos ir Azijos šalyse. Gimdos kūno vėžys yra dažniausias moterų lyties organų piktybinis navikas Vakarų šalyse, kur kasmet diagnozuojama apie 170 tūkst. naujų atvejų [2]. Sergamumas gimdos kūno vėžiu didėja. Manoma, kad tai susiję su dabartine nutukimo epidemija, ilgėjančia gyvenimo trukme, vaisingumo sumažėjimu ir hormonų pakaitine terapija, ypač preparatų be progestinų [3, 4].

Lietuvoje per metus diagnozuojama apie 600–700 gimdos kūno vėžio atvejų. Tai trečias pagal dažnį moterų piktybinis navikas po odos (išskyrus melanomą) ir krūties vėžio. Sergamumas gimdos kūno vėžiu Lietuvoje taip pat didėja [5, 6].

Gimdos kūno vėžio atkryčiai bei metastazavimas sąlygoja blogą prognozę, o nepageidaujamas šiuolaikinių citostatinių preparatų poveikis organizmui dažnai tampa gydymo nutraukimo priežastimi. Be to, esant vėlesnei ligos stadijai ir naviko recidyvams, stebimas atsparumas tradiciniam gydymui. Biologinės terapijos preparatų gimdos kūno vėžiui gydyti efektyvumas yra ribotas. Minėti veiksniai paaiškina, kodėl pastaraisiais metais skiriama daug dėmesio molekuliniais genetiniams tyrimams siekiant išsiaiškinti, kokie genetiniai sutrikimai turi įtakos gimdos kūno kancerogenezei, kokie žymenys gali padėti prognozuoti ligos eigą bei parinkti individualų gydymą.

Pastaraisiais metais daugėja tyrimų, siejančių piktybinių ląstelių atsiradimą su signalinių kelių reguliacijos sutrikimais tose ląstelėse. Vienas iš tokių kelių yra Notch signalinis kelias. Signalas, perduodamas per Notch signalinio kelio receptorius ir veikdamas kartu su įvairiais ląstelės komponentais, daro įtaką ląstelės diferenciacijos, proliferacijos ir apoptozės procesams [7–10]. Nors daugelio naujai identifikuotų baltymų funkcijos Notch signaliniame kelyje nėra visiškai aiškios, galima išskirti baltymus, kurie sudaro šio signalinio kelio pagrindą – tai receptoriai ir ligandai. Notch receptorius yra transmembraninis baltymas, kuris dalyvauja greta esančių ląstelių tarpusavio sąveikoje priimdamas signalą ir toliau perduodamas jį į branduolį. Nustatyta, kad žinduoliai turi keturis Notch receptorius (NOTCH1–4). Notch ligandas taip pat yra transmembraninis baltymas, dalyvaujantis ląstelių sąveikoje ir siunčiantis signalą receptoriumi. Žinduoliai turi penkis Notch ligandus – DLL1, DLL3, DLL4 (angl. *delta-like ligand*) ir

JAG1, JAG2 (angl. *jagged*). Tarp Notch taikinių yra geriausiai apibūdintos transkripcijos slopiklių *HES* ir *HEY* genų šeimos. Nustatyta, jog Notch signalinis kelias glaudžiai susijęs su kitais onkogeniniais signaliniais keliais, tarp jų ir su Wnt (pavadinimas kilęs iš *Wingless* (liet. besparnis fenotipas) baltymo/integracijos-1), kurio komponentai (CTNNB1, AXIN2 ir kt.) yra svarbūs naviko ląstelių kamieniškumui [7, 8, 11–13].

Nustatyta, kad dalinis Notch funkcijos praradimas arba nenormalus Notch signalo aktyvinimas yra susijęs su įvairiais žmogaus vystymosi sutrikimais ir ligomis. Genų, koduojančių Notch signalinio kelio komponentus, mutacijos sukelia įgimtus sutrikimus [14].

Daugėja įrodymų, kad Notch signalinis kelias dalyvauja kancerogenezeje. Notch signalas, vystantis navikui, gali veikti dvejopai: kaip onkogenas ir kaip naviko augimo slopiklis [15]. Notch signalo poveikis priklauso nuo naviko ląstelės ir audinio tipo. Pakitusi tam tikrų Notch signalinio kelio komponentų raiška koreliuoja su blogesne ligos prognoze ir trumpesniu išgyvenamumu krūties, kasos, kiaušidžių, priešinės liaukos ir kitų lokalizacijų navikų atveju [16–23].

Gimdos kūno vėžio atveju Notch signalinio kelio raiškos pokyčiai yra mažai tirti. Pavieniai literatūros duomenys rodo, kad Notch signalinio kelio komponentai dalyvauja formuojantis gimdos kūno vėžiui [24, 25], tačiau tyrimai šioje srityje yra fragmentiški – paskelbti duomenys tik apie pavienius šio signalinio kelio komponentus. Sąsaja tarp Notch signalinio kelio komponentų ir naviko bei organizmo klinikinių-patologinių charakteristikų taip pat mažai tirta. Reikalingi tolesni šios srities moksliniai tyrimai siekiant patikslinti Notch signalinio kelio komponentų reikšmę formuojantis bei progresuojant gimdos kūno vėžiui, taip pat nustatyti jų galimą reikšmę sergančiųjų išgyvenamumui.

### 1.1. Darbo tikslas

Nustatyti Notch signalinio kelio komponentų (receptorių, ligandų ir taikinių) raišką navikiniame ir sveikame gimdos kūno audinyje bei įvertinti jų svarbą sergančiųjų gimdos kūno vėžiu išgyvenamumui.

### 1.2. Darbo uždaviniai

1. Palyginti Notch signalinio kelio komponentų raišką iRNR ir baltymo lygiais navikiniame ir sveikame gimdos kūno audinyje.



2. Įvertinti Notch signalinio kelio komponentų raiškos iRNR ir baltymo lygiais skirtumus esant skirtingoms gimdos kūno vėžio stadijoms, naviko diferenciacijos laipsniui, histologiniam tipui, limfovaskulinei invazijai bei invazijai į miometriumą.
3. Įvertinti Notch signalinio kelio komponentų raiškos pokyčių įtaką sergančiųjų gimdos kūno vėžiu išgyvenamumui.
4. Atlikti daugiaveiksnę analizę ir nustatyti statistiškai reikšmingus prognozinčius veiksnius.

### 1.3. Ginamieji teiginiai

1. Notch signalinio kelio komponentų raiška skirtinga navikiniame ir sveikame gimdos kūno audinyje.
2. Notch signalinio kelio komponentų raiška susijusi su pacienčių, sergančių gimdos kūno vėžiu, klinikinėmis-patologinėmis charakteristikomis ir išgyvenamumu.

### 1.4. Darbo mokslinis naujumas ir praktinė reikšmė

1. Notch signalinio kelio komponentų raiška analizuota lyginant tos pačios pacientės navikinį ir sveiką gimdos kūno audinį, kas svarbu siekiant individualizuotai vertinti tirtųjų šio kelio komponentų raiškos pokyčius ir jų svarbą sergančiųjų gimdos kūno vėžiu išgyvenamumui.
2. Nustatyta Notch signalinio kelio komponentų prognozinė reikšmė sergančiųjų gimdos kūno vėžiu išgyvenamumui.
3. Mažiau slopinama *NOTCH2* geno raiška yra neigiamas prognozinis veiksnys ir gali būti pritaikytas kaip prognozinis žymuo parenkant pacientei gydymo ir stebėjimo taktiką.

### 1.5. Autoriaus indėlis

Autorė dalyvavo rengiant tyrimo protokolą bei reikalingus dokumentus Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimui gauti. Atrinko pacientes, kurioms buvo diagnozuotas gimdos kūno vėžys. Rinko būtinus klinikinius duomenis apie tyrimo dalyves, koordinavo mokslinio darbo eigą, dalyvavo atrenkant molekulinis žymenis tyrimams. Autorė susipažino su kiekybinės PGR (polimerazės grandininės reakcijos) ir imunofermentiniais metodais (*Western blot*), reikalingais tyrimui vykdyti.

Dalyvavo atliekant duomenų statistinę analizę, interpretavo, susistemino ir aprašė gautus rezultatus. Mokslo darbą viešino skaitydama pranešimus Lietuvos ir tarptautinėse mokslinėse konferencijose, kartu su bendraautoriais rengė mokslines publikacijas.

## 2. LITERATŪROS APŽVALGA

Literatūra pristatoma atsižvelgiant į disertacinio darbo tikslą, todėl pirmiausia išdėstyti bendrieji duomenys apie Notch signalinį kelią ir jo komponentus, apie šio kelio reikšmę apskritai sergant vėžiu, o skyriaus pabaigoje išryškinta Notch signalinio kelio klinikinė reikšmė gimdos kūno vėžio atveju.

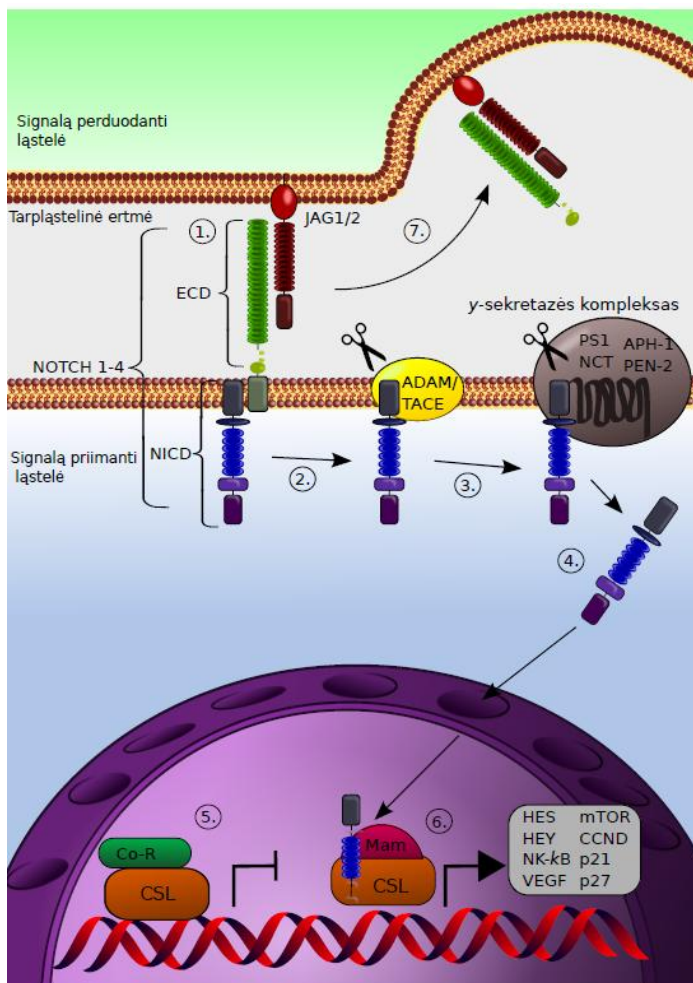
### 2.1. Notch signalinis kelias ir jo komponentai

Organizmo ląstelėse vykstančius procesus reguluoja harmoninga genų veikla, kontroliuojama įvairių signalinių kelių. Signaliniai keliai – tai sudėtingi signalų perdavimo procesai, apimantys tarpusavio baltymų kaskados aktyvinimą perduodant signalą iš receptorių, esančių ląstelės paviršiuje, į citoplazmą ir branduolį. Šio mechanizmo dalis – receptorinės ir nereceptorinės tirozino baltymų kinazės, kurios dalyvauja daugelyje normalių ir navikinių ląstelių biologinių procesų, tokių kaip augimas, diferenciacija, ląstelių ciklo kontrolė, ląstelių adhezija, transkripcijos reguliavimas ir medžiagų apykaitos kontrolė [26]. Vienas svarbių kelių, nulemiančių ląstelės likimą, yra Notch signalinis kelias. Notch signalinio kelio komponentai, per kuriuos perduodamas signalas, veikdami kartu su įvairiais ląstelės veiksniais, yra svarbūs ląstelės diferenciacijos, proliferacijos ir apoptozės procesams [7, 8, 27, 28].

Pirmą kartą genas, koduojantis Notch signalinio kelio receptorių, paminėtas beveik prieš 100 metų *T. Morgano* darbe „Geno teorija“. Mokslininkas kryžminimo būdu išvedė mutantines „NOTCH“ museles su grioveliais (angl. *notches*) sparnų kraštuose [9]. Šį fenotipą lemia dalinis Notch receptorių funkcijos praradimas. Notch signalo reikšmė ląstelės vystymosi procesui tirta įvairiuose modeliniuose organizmuose, pavyzdžiui, muselėse, kirmelėse, pelėse [8, 10, 27].

Kiekvieno signalinio kelio „šerdį“ sudaro baltymai, būtini signalui perduoti. Šiam procesui taip pat svarbi daugybė pagalbinių baltymų. Pastaraisiais metais atliekami genetiniai ir molekuliniai tyrimai leido identifikuoti kai kuriuos baltymus, dalyvaujančius perduodant ir reguliuojant Notch signalą. Nors jų funkcijos Notch signaliniame kelyje nėra pakankamai aiškios, galima išskirti baltymus, sudarančius šio signalinio kelio pagrindą – tai receptoriai ir ligandai. Notch receptorius yra transmembraninis baltymas, dalyvaujantis greta esančių ląstelių tarpusavio sąveikoje priimdamas signalą ir toliau perduodantis jį į branduolį. Notch receptorius yra sudarytas iš

užląstelinio domeno (angl. *extracellular domain* – ECD) ir viduląstelinio domeno (angl. *Notch intracellular domain* – NICD). Nustatyta, kad žinduoliai turi keturis Notch receptorius (NOTCH1, 2, 3, 4). Notch ligandas taip pat yra transmembraninis baltymas, kuris dalyvauja ląstelių sąveikoje ir siunčia signalą receptoriui. Notch ligando užląstelinis domenas sudarytas iš 7 epidermio augimo veiksnių panašių pasikartojimų ir daug cisteino turinčio N-galinio domeno. Žinduoliai turi penkis Notch ligandus – DLL1, DLL3, DLL4, JAG1 ir JAG2. Notch signalas paleidžia transkripcijos kaskadą, kur genai taikiniai ir aktyvinami, ir slopinami. Geriausiai apibūdintos transkripcijos slopiklių *HES* ir *HEY* genų šeimos [7, 8, 11–13]. Notch signalo perdavimo schema pavaizduota 1 paveiksle.



1 pav. Notch signalo perdavimo mechanizmas (adaptuota pagal [11–12, 27] ir mūsų jau skelbta [29])

Signalas inicijuojamas, kai jį perduodančios ląstelės membranoje esantis JAG1–2 (arba DLL1–3) ligandas prisijungia prie užląstelinio Notch receptoriaus domeno. Metaloproteazės ADAM (angl. *a disintegrin and metalloprotease* – dizintegrinas ir metaloproteazė) ir TACE (angl. *tumor necrosis factor  $\alpha$ -converting enzyme* – naviko nekrozės veiksnio *alfa* konvertuojantis fermentas) bei *gamma* sekretazės kompleksas atskelia viduląstelinį domeną (angl. *Notch intracellular domain* – NICD). Nesant Notch signalo, transkripcijos veiksnys sudaro kompleksą su korepresoriumi (angl. *corepressor* – Co-R) ir blokuoja Notch taikinių transkripciją. NICD patenka į branduolį, kur pakeičia Co-R, ir kartu su DNR prijungiančiu baltymu CSL\* bei koaktyvintoju *Mam* sudaro transkripciją aktyvinantį kompleksą. Signalu perdavimo metu nuo NICD atskeltas užląstelinis domenų yra endocituojamas kartu su signalą perduodančios ląstelės ligandu.

\* Žodžių „*CBF-1/RBPJ- $\kappa$  – Homo sapiens/Mus musculus, Suppressor of Hairless – Drosophila melanogaster, Lag-1 – Caenorhabditis elegans*” akronimas.

Neurogenezės, miogenezės, angiogenezės, hematopoezės reguliavimas yra glaudžiai susijęs su Notch signaliniu keliu. Nenormalus Notch signalo aktyvinimas arba dalinis Notch funkcijos praradimas susijęs su žmogaus vystymosi sutrikimais ir ligomis. Nustatyta, kad yra įgimtų sutrikimų, kuriuos sukelia genų, koduojančių Notch signalinio kelio komponentus, mutacijos. Iš jų paminėtina autosominiu dominantiniu būdu paveldima liga – *Alagille* sindromas. Manoma, kad šį sindromą sukelia Notch signalinio kelio JAG1 ligandą, rečiau NOTCH2 baltymą koduojančio geno mutacijos [14]. Pasireiškus *Alagille* sindromui sutrinka daugelio žmogaus organų vystymasis, pavyzdžiui, akių, kepenų, širdies ir skeleto. Ligos požymiai išryškėja kūdikystėje ir ankstyvoje vaikystėje. Dėl kepenų pažeidimo dažniausiai *Alagille* sindromas pasireiškia niežėjimu, gelta ir cholesterolio sankaupomis odoje. Kita žinoma liga yra slankstelių ir šonkaulių dizostozė: geno, koduojančio DLL3 ligandą, mutacijos sukelia šonkaulių suaugimą ir liliputiškumą. Genas, koduojančio užląstelinį NOTCH3 receptoriaus domeną, mutacijos sukelia genetinį sutrikimą – CADASIL sindromą (angl. *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy* – smegenų autosominiu dominantiniu būdu paveldima arteriopatija, kuriai būdingi subkortikaliniai infarktai ir leukoencefalopatija). Šis sindromas pasireiškia silpnaprotyste, migrena ir išemijos priepuoliais [30]. Manoma, kad geno, koduojančio NOTCH4 receptorių, mutacijos susijusios su šizofrenija [31].

Pastaraisiais metais daugėja tyrimų, siejančių navikinių ląstelių atsiradimą su signalinių kelių, taip pat ir Notch, reguliacijos sutrikimais, kurie nulemia piktybinių navikų formavimąsi.

## 2.2. Notch signalinio kelio reikšmė sergant vėžiu

Įrodymų, kad Notch signalinis kelias svarbus kancerogenezėje, daugėja. Tai pirmiausia buvo nustatyta žmogaus T ląstelių ūminės limfoblastinės leukemijos atveju. Yra duomenų, jog šią ligą sukelia geno, koduojančio NOTCH1 receptorių, translokacijos ir kitos mutacijos, dėl ko susidaro NOTCH1 receptorius be didžiosios dalies užląstelinio domeno, todėl vyksta nuo ligando nepriklausantis receptoriaus aktyvėjimas ir padaugėja viduląstelinio domeno. Dėl to nuolat aktyvinamas Notch signalinis kelias [15, 32–34]. Su Notch receptorių, ligandų ir taikinių raiškos pokyčiais yra susijęs ne tik hematologinių, bet ir solidinių piktybinių navikų formavimasis [35]. Kaip jau buvo minėta, priklausomai nuo naviko ląstelės ir audinio tipo Notch signalas gali turėti onkogeninį arba naviką slopinantį potencialą [15].

Sutrikusi Notch receptorių raiška nustatyta daugelio žmogaus piktybinių navikų atveju [36]. Onkogeninis Notch signalinio kelio poveikis nustatytas neuroblastomose [37], galvos ir kaklo plokščialąstelinėse [38] ir inkstų ląstelių karcinomose [39, 40]. Padidėjęs NOTCH1 baltymo kiekis stebimas sergant odos vėžiu [36], smegenų navikais [41, 42], plaučių [43, 44], kasos [45–47], storosios žarnos [48, 49] vėžiu. Padidėjęs NOTCH2 baltymo kiekis nustatytas sergant odos [36], kasos [45], storosios žarnos [50] vėžiu bei kai kuriais smegenų navikais [41]. Yra duomenų, kad padidėjęs NOTCH3 ir NOTCH4 baltymų kiekis būdingas melanomoms [51, 52] bei kasos vėžiui [45].

Padidėjęs JAG1 baltymo kiekis nustatytas smegenų [41] ir priešinės liaukos [16] piktybinių navikų atvejais. Sergančiųjų kasos vėžiu navikinio audinio mėginiuose stebima padidėjusi JAG1 ir JAG2 genų raiška [47, 48] bei JAG2 baltymo kiekis [47].

Antra vertus, sumažėjus Notch signalinio kelio komponentų raiškai, slopinamas navikų vystymasis smegenyse [53], plaučiuose [43, 54], kepenyse [55, 56] bei priešinėje liaukoje [57, 58]. Yra duomenų apie navikus slopinantį Notch signalinio kelio vaidmenį neuroendokrininių navikų, medulinių skydliaukės piktybinių navikų ir kasos karcinoidų atvejais [59–61].

Kai kurios lokalizacijos navikuose, pavyzdžiui, krūties, *NOTCH1* gali veikti kaip onkogenas, *NOTCH2* – kaip navikus slopinantis genas [62, 63]. Tokio skirtingo poveikio tame pačiame organe mechanizmai nėra visiškai aiškūs.

Notch signalinis kelias glaudžiai susijęs su kitais onkogeniniais signaliniais keliais – Wnt, mTOR (angl. *mammalian target of rapamycin* – žinduolių rapamicino taikiny), NF-κB (angl. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* – branduolio transkripcijos veiksnys kapa B), EGFR (angl. *epidermal growth factor receptor* – epidermio augimo veiksnio receptorių) ir kt. [13]. Nuo signalinių kelių sąsajos gali priklausyti vėžio eigos agresyvumas [64].

Tam tikrų Notch signalinio kelio komponentų raiškos pokyčiai susiję su blogesne ligos prognoze ir trumpesniu pacientų išgyvenamumu krūties, kasos, kiaušidžių, priešinės liaukos bei kitų lokalizacijų vėžio atveju [16–23, 65]. Pažymėtina, jog Notch signalinis kelias taip pat svarbus ieškant būdų nugalėti atsparumą vaistams [66]. Taigi, valdant Notch signalinį kelią farmakologiniais ir genetiniais metodais, siekiama sukurti naujas priešvėžinės terapijos individualizavimo strategijas [65, 66].

Iki šiol Notch signalinio kelio vaidmuo formuojantis ginekologiniams navikams nėra visiškai aiškus. Notch signalinio kelio onkogeninis ar naviką slopinantis poveikis priklauso nuo naviko lokalizacijos, jo histologinio tipo, o kai kuriais atvejais ir nuo ligos stadijos. Notch baltymo kiekio padidėjimas sąlygoja ląstelių diferenciacijos praradimą, dėl ko jos piktybėja. Sergant ankstyvosiomis gimdos kaklelio vėžio stadijomis, nustatytas padidėjęs NOTCH1 ir NOTCH2 baltymo kiekis gimdos kaklelio navikuose, o sergant vėlyvosiomis ligos stadijomis, NOTCH1 baltymo kiekis yra sumažėjęs [67–69]. Gimdos kaklelio vėžio atveju yra padidėjęs JAG1 baltymo kiekis [70]. Esant didesniai NOTCH1 bei JAG1 baltymų kiekiui, bendrasis pacienčių išgyvenamumas yra blogesnis, palyginti su išgyvenamumu tų pacienčių, kurių navike minėtų komponentų kiekis mažesnis [71]. Kitų tyrimų metu nustatytas padidėjęs NOTCH3 baltymo kiekis invazinės gimdos kaklelio karcinomos atveju, palyginti su jo kiekiu esant ikivėžiniams gimdos kaklelio pakitimams bei sveikame gimdos kaklelio audinyje. Sergančių invazine gimdos kaklelio karcinoma pacienčių, kurių navikuose padidėjęs NOTCH3 baltymo kiekis, bendroji išgyvenimo trukmė buvo trumpesnė, palyginti su tų pacienčių, kurių navikuose NOTCH3 baltymo kiekis sumažėjęs [72]. Gauti duomenys liudija, kad NOTCH1, NOTCH3 ir JAG1 gali būti prognoziniai biožymenys gimdos kaklelio vėžio atveju.

Padidėjęs NOTCH1 receptoriaus kiekis nustatytas ir kiaušidžių epiteliniuose navikuose. M. Wangas ir bendraautorai kiaušidžių vėžio atveju nustatė NOTCH1 baltymo kiekio sąsają su naviko diferenciacijos laipsniu ir ligos stadija pagal FIGO (angl. *International Federation of Gynecology and*

*Obstetrics* – Tarptautinė ginekologijos ir akušerijos federacija): kuo mažiau diferencijuotas kiaušidžių navikas ir kuo vėlesnė ligos stadija, tuo didesnis NOTCH1 baltymo kiekis [19]. Kiaušidžių vėžio atveju taip pat yra padidėjęs NOTCH3 baltymo kiekis, palyginti su jo kiekiu sveikame kiaušidžių audinyje. Didesni NOTCH3, JAG1 ir JAG2 baltymų kiekiai susiję su vėlesne kiaušidžių vėžio stadija, jo išplitimu į limfmazgius ir tolimųjų metastazių buvimu. Padidėjęs NOTCH3 baltymo kiekis koreliuoja su blogesniu pacienčių išgyvenamumu. Gauti duomenys liudija, kad ir kiaušidžių vėžio atveju prognoziniais žymenimis galėtų būti NOTCH1, NOTCH3 receptoriai bei JAG1 ir JAG2 ligandai [73, 74].

Notch signalinio kelio komponentų raiškos pokyčiai gimdos kūno vėžio atveju yra mažai tirti. Literatūros duomenys rodo, kad Notch signalinio kelio komponentai svarbūs formuojantis gimdos kūno vėžiui [24, 25], tačiau tyrimai šioje srityje yra neišsamūs – paskelbti duomenys tik apie pavienius šio kelio komponentus. Detaliau minėti duomenys aprašyti 2.6 poskyryje.

### 2.3. Gimdos kūno vėžio paplitimas ir rizikos veiksniai

Pasaulyje gimdos kūno vėžys tarp visų piktybinių navikų užima penkioliką vietą, o tarp piktybinių moters navikų – šeštąją. 2018 metais iš viso diagnozuota daugiau nei 380 tūkst. naujų gimdos kūno vėžio atvejų, apie 90 tūkst. moterų mirė dėl gimdos kūno vėžio [1]. 2012 metais sergamumo ir mirtingumo rodikliai išsivysčiusiose šalyse atitinkamai buvo 14,7/100 tūkst. ir 2,3/100 tūkst., o besivystančiose – 5,5/100 tūkst. ir 1,5/100 tūkst. Gimdos kūno vėžys yra dažniausias moterų lyties organų piktybinis navikas Vakarų šalyse [2]. Pacienčių išgyvenamumas, palyginti su kitų lokalizacijų piktybiniais susirgimais, yra neblogas. Tai galima paaiškinti galimybe laiku diagnozuoti, kurią sąlygoja ankstyvas vėžio simptomų atsiradimas. Pagal EURO CARE (angl. *European Cancer Registry based study on survival and care of cancer patients* – Europos vėžio registru grindžiamas išgyvenimo ir vėžiu sergančių pacientų priežiūros tyrimas) duomenis, penkerius metus Europoje išgyvena 76 proc. [75].

Sergamumas gimdos kūno vėžiu didėja pasaulyje, Europoje ir Lietuvoje [1, 4, 6].

Reikia pažymėti, kad Lietuvoje 2008 metais buvo diagnozuoti 585 gimdos kūno vėžio atvejai ir sergamumas siekė 18,8/100 tūkst. moterų, o 2012 metais (naujesnių duomenų nėra) sergamumo rodiklis padidėjo iki 21,4/100 tūkst. Mirtingumo rodikliai 2008 ir 2012 metais išlieka panašūs – atitinkamai 3,5/100 tūkst. ir 3,6/100 tūkst. Gimdos kūno vėžys dažniausiai



diagnozuojamas ankstyvose ligos stadijose (2012 metais 65 proc. atvejų buvo I stadijos vėžys). Dažniausiai gimdos kūno vėžiu serga 55–79 metų moterys. Stebėjimo metu (2007–2012 metais), santykinis 1-erių metų išgyvenamumas buvo 92,6 proc., 5-erių – 82,9 proc. [5].

Gimdos kūno vėžio atsiradimo rizika per gyvenimą yra apie 1,6 proc. [76]. Tikslī gimdos kūno vėžio etiologija nėra visiškai aiški, tačiau yra nustatyti šios ligos rizikos veiksniai (1 lent.).

**1 lentelė. Gimdos kūno vėžio riziką didinantys ir mažinantys veiksniai**

<b>Didinantys riziką veiksniai</b>	<b>Mažinantys riziką veiksniai</b>
Vyresnis amžius	Fizinis aktyvumas
Ankstyva menarchė	Vėlyva menarchė
Vėlyva menopauzė (nuo 52 metų ir vėliau)	Ankstyva (iki 49 metų) menopauzė
Estrogeninių hormonų vartojimas	Geriamųjų kontraceptikų vartojimas
Tamoksifeno vartojimas	Progesterono terapija
Nėštumų nebuvimas	Daug gimdymų
Antsvoris ir nutukimas	Normali kūno masė
II tipo cukrinis diabetas	
Arterinė hipertenzija	
Paveldimumas (giminėje yra buvęs krūties, endometriumo, kiaušidžių, gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžys)	
Necikliniai kraujavimai po 40 metų	
Hiperplastinės gimdos gleivinės būklės anamnezėje	
Anovuliaciniai ciklai premenopauzės laikotarpiu	
Grūdėtųjų ląstelių navikai kiaušidėse	
Policistinių kiaušidžių sindromas	

Vienas pagrindinių gimdos kūno vėžio rizikos veiksnių yra amžius: kuo vyresnė moteris, tuo didesnė gimdos kūno vėžio rizika. Dažniausiai ši liga diagnozuojama pomenopauzėje [77].

Epidemiologiniais, eksperimentiniais bei klinikiniais tyrimais įrodyta, kad yra glaudus ryšys tarp kiaušidžių hormonų ir gimdos kūno vėžio [78–81]. Santykinis estrogenų perteklius, palyginti su progesteronu, skatina angiogenezę, endometriumo ląstelių proliferaciją bei slopina apoptozę [82–86]. Progesteronas neutralizuoja proliferacinį estrogeno poveikį, padeda ląstelėms diferencijuotis ir slopina vėžio ląstelių invaziją [87, 88].

Vienas iš veiksnių, didinančių cirkuliuojančių estrogenų kiekį bei skatinančių gimdos kūno vėžio formavimąsi, yra nesubalansuota (tik estrogenai, be progesterono) pakaitinė hormonų terapija [89, 90]. Manoma, jog šiuo atveju vien tik estrogenų poveikis endometriumi sukelia padidėjusį mitotinį aktyvumą, DNR replikaciją bei somatines mutacijas endometriumo ląstelėse. Siekiant išvengti pakaitinės hormonų terapijos nepageidaujamo poveikio, buvo sukurti kombinuoti estrogenų ir progesterono preparatai [91, 92].

Tamoksifenas, būdamas selektyviu estrogenų receptorių modulatoriumi, turi antagonistinį poveikį krūties audiniuose, o agonistiškai veikia kituose, tarp jų ir gimdoje. Klinikiniais tyrimais įrodyta, jog tamoksifeno vartojimas sergant krūties vėžiu dvigubai padidina riziką susirgti gimdos kūno vėžiu [93, 94].

Kohortinių bei atvejo ir kontrolės tyrimų rezultatai patvirtino, jog nutukimas didina riziką susirgti gimdos kūno vėžiu [95–107]. Dažnėjantis nutukimas Vakarų šalyse yra pagrindinis veiksnys, lemiantis didėjančią sergamumą gimdos kūno vėžiu. Esant nutukimui padidėja estrogenų gamyba, atsiranda rezistencija insulinui, gaminasi perteklinis androgenų kiekis kiaušidėse, pasireiškia anovuliacija, stebimas žemas progesterono lygis, o tai padidina adipocitų kiekį ir uždegimo veiksnius, dėl ko endometriume stimuliuojami proliferacijos ir angiogenezės procesai, o apoptozė slopinama [108, 109].

Reprodukciniai veiksniai taip pat yra svarbūs gimdos kūno vėžiui atsirasti. Ankstyva menarchė ir vėlyva menopauzė susiję su padidėjusia rizika sirgti, galimai dėl ilgesnio endogeninių estrogenų poveikio gyvenimo eigoje [92, 110–112]. Nėštumų nebuvimas didina riziką. Kuo daugiau nėštumų, tuo rizika sirgti mažesnė [98, 106, 113, 114].

Riziką sirgti gimdos kūno vėžiu didina necikliniai kraujavimai po 40 metų, buvusi endometriumo hiperplazija, užsitęsusi anovuliacija premenopauzės laikotarpiu, feminizuojantys kiaušidžių navikai. Kiaušidžių policistinis sindromas taip pat susijęs su padidėjusia rizika sirgti gimdos kūno vėžiu. Šiuo atveju lėtinė anovuliacija sukelia progesterono sekrecijos, kuri normaliai yra liuteininėje fazėje, trūkumą. Tokiu būdu nuolatinė endometriumo stimuliacija estrogenais gali sukelti endometriumo hiperplaziją ir galiausiai vėžį [115].

Pažymėtina, jog rizika sirgti gimdos kūno vėžiu didėja ir sergant II tipo cukriniu diabetu bei arterine hipertenzija [97, 105, 116].

Didžioji dalis gimdos kūno vėžio atvejų yra sporadiniai. Tik apie 5 proc. visų gimdos kūno vėžio atvejų susiję su paveldimumu. Pacientėms,

kurioms diagnozuotas Lynčo, Cowdeno arba Peutzo ir Jegherso sindromai, rizika sirgti gimdos kūno vėžiu yra didesnė. Daugiausia paveldimų atvejų yra asocijuota su Lynčo sindromu, dar vadinamu paveldimu nepolipoziniu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu. Tai autosominiu dominantiniu būdu paveldima liga, pasireišianti dėl mutacijų genuose, kurie atsakingi už DNR klaidų taisymą (angl. *mismatch repair genes* – MMR). Šie klaidų taisymo genai paprastai apsaugo nuo vėžio išsivystymo. Esant Lynčo sindromui padidėja rizika sirgti kai kurių lokalizacijų onkologinėmis ligomis: skrandžio, gaubtinės ir tiesiosios žarnos, gimdos kūno ir kiaušidžių vėžiu. Gimdos kūno vėžio atsiradimo rizika per gyvenimą siekia 40–60 proc. Prognozė sergant gimdos kūno vėžiu, susijusiu su Lynčo sindromu, yra panaši kaip ir sporadiniais šios ligos atvejais [117–121].

Pasireiškus Cowdeno sindromui, visame kūne formuojasi daugybinės hamartomos. Ši liga paveldima autosominiu dominantiniu būdu, apie 80 proc. sergančiųjų nustatomos paveldimos naviką slopinančio *PTEN* geno, koduojančio fosfatazės ir tenzino homologą (angl. *phosphatase and tensin homolog*), mutacijos. Cowdeno sindromas didina riziką susirgti skydliaukės, krūties ir gimdos kūno vėžiu. Gimdos kūno vėžio atsiradimo rizika per gyvenimą moterims siekia 5–10 proc. [122–124].

Peutzo ir Jegherso sindromas yra reta autosominiu dominantiniu būdu paveldima liga, kuriai būdingi dauginiai žarnyno polipai ir pigmentinės mukokutaninės dėmelės. Apie 90 proc. sergančiųjų nustatoma paveldima *STK11* (angl. *serine/threonine kinase 11* – serino/treonino kinazė 11) mutacija. Dėl Peutzo ir Jegherso sindromo yra didesnė rizika susirgti krūties, plaučių, skrandžio, žarnyno, kasos, kiaušidžių ir sėklidžių vėžiu. Rizika atsirasti gimdos kūno vėžiui per gyvenimą siekia 9 proc. [125, 126].

Vėlyva mėnesinių pradžia, jaunas amžius pirmą kartą gimdant, paskutinis nėštumas santykinai vyresniame amžiuje, didelis gimdymų skaičius, ilgesnis maitinimo krūtimi periodas yra susijęs su mažesne gimdo kūno vėžio rizika [82]. Riziką mažinantys veiksniai taip pat yra normalaus kūno masės indekso palaikymas ir fizinis aktyvumas [97, 104, 106, 127–130]. Kombinuoti peroraliniai kontraceptikai mažina gimdos kūno vėžio riziką iki 30 proc. [89, 131].

Literatūros duomenys dėl rūkymo nėra vienareikšmiai – vieni nurodo, kad jis mažina, kiti – jog didina riziką susirgti šia liga [91, 131–134].

#### 2.4. Gimdos kūno kancerogenezės mechanizmai

Šiuo metu išskiriami du skirtingi sporadinio gimdos kūno kancerogenezės keliai. Šio dualistinio modelio autorius yra J. V. Bokhmanas, kuris, atsižvelgdamas į klinikinius stebėjimus ir klinikines-patologines sąsajas, 1983 metais pasiūlė savo hipotezę [135]. Dauguma sporadinių endometriumo karcinomų, vadinamų I tipo karcinomomis (sudaro apie 70–80 proc. visų endometriumo karcinomų), yra susijusios su estrogenų pertekliumi ir estrogenine stimuliacija, endometriumo hiperplazija, padidėjusia estrogenų ir progesterono receptorių raiška navike. Histologiškai didžioji I tipo navikų dalis yra endometrioidinės karcinomos ir žemo piktybiškumo laipsnio. Retesnės mucininės adenokarcinomos taip pat priskiriamos I tipo navikams, nes jos ekspresuoja estrogenų ir / ar progesterono receptorių ir yra geros diferenciacijos. Kliniškai I tipo navikai pasižymi palankia ligos eiga [136–138].

Apie 10–20 proc. sporadinių endometriumo karcinomų, vadinamų II tipo, nėra susijusios su estrogenų poveikiu ir išsivysto atrofiniame endometriume [138, 139]. Estrogenų ir progesterono receptorių raiška šiuose navikuose dažniausiai neigiama arba silpnai teigiama. II tipo karcinomos formuojasi vyresnio amžiaus moterims, maždaug 5–10 metų vėliau nei I tipo navikai. Dažniausiai tai blogos diferenciacijos, neendometrioidinės (serozinės, rečiau šviesių ląstelių) karcinomos. Pastebėtas šio tipo navikų ryšys su endometriumo intraepiteline karcinoma. II tipo karcinomoms būdinga agresyvi klinikinė eiga ir bloga prognozė [140, 141]. I ir II tipo endometriumo karcinomų klinikinė ir pataloginė charakteristika pateikta 2 lentelėje.

2 lentelė. I ir II tipo endometriumo karcinomų klinikinės-patologinės charakteristikos (modifikuota pagal [142])

Charakteristikos	I tipas	II tipas
Dažnumas	80 proc.	≤ 20 proc.
Amžius	pre- / perimenopauzė	> 60 m.
Histologinis tipas	endometroidinis	serozinis, šviesių ląstelių
Diferenciacijos laipsnis	gerai diferencijuotas	blogai diferencijuotas
Ikivėžiniai pakitimai	hiperplastinis endometriumas	atrofinis endometriumas
Sąsaja su estrogenine stimuliacija	yra	nėra
Ligos eiga	lėtai progresuojanti	greitai progresuojanti
5-erių metų išgyvenamumas	86 proc.	59 proc.

I ir II tipo endometriumo karcinomos apibūdinamos skirtingais genetiniais ir molekuliniais pokyčiais. Molekuliniai jų formavimosi mechanizmai nėra visiškai žinomi. Genetiniai pokyčiai skiriasi priklausomai nuo endometriumo karcinomos tipo. I tipo navikai yra diploidiniai, stebimas mikrosatelitų nestabilumas, dažnai jie turi homonams teigiamus receptorius, pasižymi PI3K/PTEN/AKT (angl. *phosphatidylinositol 3-kinase/phosphatase and tensin homologue/protein kinase B* – fosfatidilinozitolo 3-kinazė / fosfatazės ir tenzino homologas / baltymų kinazė B) signalinio kelio reguliacijos sutrikimais, t. y. *PTEN* geno funkcionalumo praradimu, onkogeninėmis mutacijomis, padidėjusia tirozino kinazės augimo veiksnio receptorių raiška, kas sukelia nekontroliuojamą ląstelių išgyvenimą bei proliferaciją. II tipo navikai dažniausiai yra aneuploidiniai, juose dažnai nustatomos *TP53* geno mutacijos, E-kadherino raiškos praradimas ir padidėjusi *HER2/NEU* raiška [142–148]. Genetinių pokyčių dažnumo skirtumai esant endometrioidinei (I tipo) ir neendometrioidinei (II tipo) karcinomai pateikti 3 lentelėje.

3 lentelė. I ir II tipo endometriumo karcinomų genetiniai pokyčiai (modifikuota pagal [142, 144, 147, 148])

Genetinis pokytis	I tipo karcinomos (proc.)	II tipo karcinomos (proc.)
Aneuploidija	reta	dažna
Estrogenų, progesterono receptorių netekimas	27–30	76–81
<i>PTEN</i> slopinimas	37–78	1–11
Mikrosatelitų nestabilumas	20–45	0–5
<i>TP53</i> mutacijos	10–20	90
Padidėjusi <i>HER2/NEU</i> raiška	10–30	45–80
E-kadherino slopinimas	10–20	80–90
<i>ARIDIA</i> mutacija	25–48	6–11
<i>PIK3CA</i> mutacija	36–52	24–42
<i>K-RAS</i> mutacijos	10–30	0–5
<i>Beta</i> katenino mutacijos	20	0–5
<i>p16</i> slopinimas	10	40

*PTEN* – naviką slopinantis genas, koduojantis fosfatazės ir tenzino homologą (angl. *phosphatase and tensin homolog*); *TP53* – su vėžiu susijusio baltymo p53 genas; *HER2/NEU* – protoonkogenas, kuris tampa onkogenu dėl amplifikacijos; *ARIDIA* – su AT turtingais regionais sąveikaujančiu domenu pasižyminčio baltymo 1A (angl. *AT-rich interactive domain-containing protein 1A*) genas; *PIK3CA* – fosfatidilinozitolio 3-kinazės katalitinio subvieneto *alfa* izoformos genas, protoonkogenas; *K-RAS* – Kirsten žiurkių sarkomos virusinio onkogeno homologas (angl. *kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*); *p16* – nuo ciklinų priklausomų kinazių sloplikis p16.

Kaip jau minėta, endometrioidinėms ir serozinėms karcinomoms, kurios atstovauja dviem pagrindiniams I ir II tipo karcinomų fenotipams, būdingi skirtingi genetiniai ir molekuliniai pokyčiai. Tačiau egzistuoja ir išimties. Pavyzdžiui, gerai diferencijuota endometrioidinė karcinoma su padidėjusia estrogenų ir progesterono receptorių raiška, t. y. I tipo karcinoma, gali būti nesusijusi su estrogenų poveikiu, nes formuojasi atrofiniame endometriume. Kita vertus, yra duomenų, kad kai kurios papilinės serozinės karcinomos formuojasi iš endometrioidinės karcinomos progresuojant vėžiui [142]. Tai reiškia, kad šie navikai gali pasižymėti patologiniais ir molekuliniais I bei II tipo navikų bruožais.

Žinių apie gimdos kūno vėžio patogenezę per paskutinius dešimtmečius ženkliai padaugėjo. Tačiau vis dar lieka daug klausimų,

susijusių su biologiniais gimdos kūno vėžio formavimosi procesais. Tolesnis endometriumo vėžio potipių skirstymas pagal jų genetinius pokyčius gali sudaryti sąlygas ieškant naujų gydymo taikinių ir pagerinti ligos prognozę.

## 2.5. Gimdos kūno vėžio gydymo principai

Gimdos kūno vėžio gydymas dažnai yra sudėtinis ir priklauso nuo ligos išplitimo, naviko histologinio tipo, prognozinų veiksnių, taip pat nuo pacientės būklės bei gretutinės patologijos. Išplitimo įvertinimas pagal FIGO klasifikaciją grindžiamas ištyrimu po chirurginės operacijos. Naviko išplitimas pagal Tarptautinę piktybinių navikų (TNM – angl. *tumor, nodes, metastasis*) klasifikaciją gali būti pagrįstas atliekant klinikinį ir / arba pataloginį ištyrimą. FIGO ir TNM klasifikacija bei naviko diferenciacijos laipsniai pateikti 1 priede.

Svarbūs gimdos kūno vėžio prognoziniai veiksniai:

- ligos stadija pagal FIGO ir TNM;
- naviko histologinis tipas;
- naviko diferenciacijos laipsnis;
- naviko invazija į limfagysles ir kraujagysles;
- steroidiniai receptoriai;
- naviko ląstelės pilvaplėvės nuoplovoje;
- dubens limfmazgių būklė;
- paraaortinių limfmazgių būklė;
- santykis tarp liaukinio ir mezenchiminio komponento mišriuose epiteliniuose ir mezenchiminiuose navikuose;
- naviko lokalizacija (gimdos dugnas, apatinė gimdos dalis, plitimas gimdos kaklelyje).

Pateikiame esminius gimdos kūno vėžio gydymo principus [149–152]. Pagrindinis gimdos kūno vėžio gydymo metodas yra chirurginis. Nustačius I klinikinę ligos stadiją, atliekama histerektomija ir abiejų pusių gimdos priklausinių pašalinimas, pilvaplėvės ertmės citologija. Esant indikacijų, gali būti atliekama ir selektyvi dubens limfmazgių bei paraaortinių limfmazgių pašalinimo operacija. Esant II ligos stadijai, atliekama histerektomija ir selektyvi dubens bei paraaortinių limfinių mazgų pašalinimo operacija, pilvaplėvės ertmės citologija. Esant I ir II ligos stadijai, skiriamas pooperacinis spindulinis gydymas, įvertinus ligos stadiją, naviko histologinį tipą, diferenciacijos laipsnį, progresavimo rizikos veiksnių buvimą. Vėžio potencialaus progresavimo rizikos veiksniai yra didesnis nei 60 m. amžius, limfovaskulinė invazija, didesnis nei 2 cm navikas, naviko

lokalizacija ar plitimas apatinėje gimdos dalyje. Skiriama vagininė brachiterapija ir / arba dubens išorinė spindulinė terapija. Pacientėms, kurių negalima operuoti, skiriamas tik spindulinis gydymas ir / arba hormonų terapija.

Nustačius III gimdos kūno vėžio stadiją ir esant galimybei operuoti, atliekama histerektomija ir abiejų pusių gimdos priklausinių bei dubens ir paraaortinių limfmazgių pašalinimas, pilvaplėvės ertmės citologija. Jei yra indikacijų, pašalinama taukinė. Po operacijos skiriama spindulinė terapija ir / arba chemoterapija. Pacientėms, kurioms negalima taikyti nei chirurginio, nei spindulinio gydymo, skiriama chemoterapija, hormoninis ar simptominis gydymas. Esant IIIC1–IIIC2 stadijai, galima svarstyti neoadjuvantinės chemoterapijos klausimą.

Esant IV ligos stadijai, operacinis gydymas (gimdos ir priklausinių pašalinimas, egzenteracija) gali būti taikomas paliatyviuoju tikslu (pvz., esant kraujavimui). Dažniausiai skiriamas paliatyvusis spindulinis gydymas, paliatyvioji chemoterapija, hormoninis gydymas (progestinai, esant endometroidinei karcinomai – tamoksifenas, aromatazės slopikliai), simptominis gydymas. Dažniausiai taikomi chemoterapijos preparatai yra cisplatina, karboplatina, doksorubicinas, epirubicinas, karboplatina, paklitakselis.

Nustačius ligos progresavimą po jau taikyto gydymo, dažniausiai skiriama paliatyvioji chemoterapija, hormonoterapija, paliatyvusis spindulinis arba simptominis gydymas.

Šiuo metu yra kelios su gydymo pasirinkimu susijusios problemos. Vienas iš diskusijų objektų yra limfinių mazgų pašalinimo tikslingumas, kai navikas yra geros diferenciacijos ir ligos stadija ankstyva [151, 153–156]. Kitas diskutuotinas klausimas – adjuvantinio gydymo pasirinkimas. Siekiant išvengti pernelyg intensyvaus pooperacinio gydymo (angl. *overtreatment*), taikomas individualizuotas gimdos kūno vėžio gydymas atsižvelgiant į tokius klasikinius klinikinius-patologinius rizikos veiksnius kaip amžius, stadija, limfovaskulinė invazija ir naviko diferenciacijos laipsnis. Šiuo atveju vienas pagrindinių gydymo tikslų yra išvengti adjuvantinės terapijos ir su ja susijusio toksiškumo pacientėms, esant palankiai ligos prognozei. Antra vertus, reikia svarstyti papildomo gydymo klausimą siekiant pagerinti pacienčių, kurioms yra didelė ligos atkryčio rizika, išgyvenamumo rezultatus. Siekiant palengvinti adjuvantinio gydymo parinkimą po taikyto chirurginio gydymo, pacientės rekomenduojama suskirstyti į rizikos grupes. Yra sukurta įvairių skirstymo į rizikos grupes variantų. 4 lentelėje pateikiame vieną iš jų, sukurtą remiantis FIGO klasifikacijos kriterijais.



**4 lentelė. Pacienčių, kurioms atlikta gimdos kūno vėžio operacija, rizikos grupės (adaptuota pagal [157])**

<b>Rizikos grupė</b>	<b>Kriterijai pagal 2009 m. FIGO klasifikaciją</b>
Maža rizika	IA ligos stadija
Vidutinė rizika	IB, II ligos stadija
Žema vidutinė rizika	Nėra pataloginių rizikos veiksnių*
Aukšta vidutinė rizika	Bet koks amžius + $\geq 1$ pataloginis rizikos veiksnys*
Aukšta rizika	III, IV ligos stadija

\*Patologiniai rizikos veiksniai: vidutinės diferenciacijos (G2) arba blogai diferencijuotas (G3) navikas; yra limfovaskulinė invazija

Standartinis IA stadijos gydymas, esant G1-G2 diferenciacijos laipsniui, yra operacinis, po to pacientės dažniausiai aktyviai stebimos, kartais papildomai skiriamas pooperacinis spindulinis gydymas atsižvelgiant į rizikos veiksnius. Adekvatus gydymas esant IB stadijai ir G1-G2 diferenciacijos laipsniui (vidutinės rizikos pacientės) iki šiol yra diskusijų objektas – galimas stebėjimas arba spindulinis gydymas [151]. Randomizuoti tyrimai (PORTEC, angl. *Post-Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*, GOG-99, angl. *Gynecology Oncology Group-99*, ASTEC/EN5, angl. *A Study in the Treatment of Endometrial Cancer/EN5*) neparodė adjuvantinio dubens srities spindulinio gydymo naudos vidutinės rizikos pacienčių, sergančių I stadijos endometriumo vėžiu, išgyvenamumui [158–162], nors pagal tarptautinius gimdos kūno vėžio gydymo algoritmus rekomenduojama skirti adjuvantinį spindulinį gydymą siekiant išvengti recidyvo. Endometriumo piktybiniais navikams, kurie pasižymi vidutine atkryčio rizika, kartais būdinga agresyvi eiga, priklausanti nuo dar mažai žinomų klinikinių, molekulinų ir pataloginių veiksnių. Be to, nepaisant pacienčių suskirstymo į rizikos grupes ir individualiai parinkto gydymo, ir mažos, ir vidutinės rizikos grupės pacientėms atsiranda ligos recidyvų makštyje bei dubenyje ir atokių metastazių [162].

Išlieka daug su adjuvantine chemoterapija susijusių diskutuotinių klausimų. Svarstoma, kad galbūt kai kuriais atvejais po operacijos būtų tikslinga skirti vien tik chemoterapiją, o spindulinio gydymo neskirti. Tyrimuose vertinamas adjuvantinio chemospindulinio gydymo efektyvumas, koks yra geriausias chemoterapijos režimas, taip pat, kokiai pacienčių grupei būtų naudingiausia taikyti adjuvantinį gydymą [151, 163].

Siekiant sumažinti pernelyg intensyvių gydymą ir optimizuoti pacienčių, kurioms gali padėti sisteminis gydymas, atranką, reikia patobulinti šiuo metu naudojamą klinikinių-patologinių rizikos veiksnių vertinimą [164, 165]. Intensyviai ieškoma papildomų prognozinių ir predikcinių gimdos kūno vėžio gydymo biožymenų. Vienas iš nepalankios prognozės žymenų – L1 ląstelės adhezijos molekulė (angl. *L1 cell adhesion molecule* – L1CAM). Tyrimų rezultatai rodo, kad esant I endometriumo vėžio stadijai L1CAM yra stiprus nepriklausomas prognozinių žymuo, svarbus recidyvams ir bendrajam išgyvenamumui [166]. Kiti tiriami prognoziniai žymenys yra mikrosatelitų nestabilumas bei naviko slopiklio *PTEN* genas. Literatūros duomenys apie šių žymenų įtaką endometriumo vėžio prognozei yra nevienareikšmiai [167–170]. Nemažai dėmesio skiriama mikroRNR raiškos analizei įvairių navikų atvejais. Tyrimų, kuriuose buvo analizuojamas ryšys tarp mikroRNR raiškos ir endometriumo vėžio prognozės, rezultatai parodė, kad padidėjusi mikroRNR205 raiška yra susijusi su blogesne ligos prognoze, o aukštas mikroRNR194 lygis yra palankios prognozės veiksnys [143, 171].

Nors šiuo metu klasikiniai patvirtinti rizikos veiksniai lieka „kertiniu akmeniu“ numatant vėžio atkryčio riziką, sprendžiant adjuvantinio gydymo bei stebėjimo po operacijos klausimą, molekuliniai tyrimai pacientams, ypač esantiems vidutinės rizikos grupėje, galėtų padėti išspręsti dilemą, kodėl kai kuriais atvejais realūs prognoziniai duomenys skiriasi nuo numatomų. Tik detalus molekulinis ištyrimas gali leisti taikyti individualizuotą gydymą ir sumažinti atkryčio riziką.

Vis dar didelė problema yra progresavusio, metastazavusio gimdos kūno vėžio gydymas. Paliatyviajai chemoterapijai skiriamų preparatų pasirinkimas yra nedidelis, jų efektyvumas ribotas. Iki šiol dar nėra efektyvių naujų taikinių, imunoterapijos preparatų endometriumo vėžiui gydyti. Tikimasi, kad artimiausiu metu aktyviai atliekami molekuliniai bei klinikiniai tyrimai padės pagerinti pacienčių, sergančių išplitusiu vėžiu, prognozę bei išgyvenamumą.

## 2.6. Klinikinė Notch signalinio kelio reikšmė gimdos kūno vėžio atveju

Esant vietiškai išplitusiam gimdos kūno vėžiui daugumos pacienčių prognozė yra gera, tačiau jei liga progresuoja, pacienčių išgyvenimo trukmė trumpėja ir siekia vidutiniškai 7–12 mėn. [143, 172]. Pažymėtina, kad iki šiol nėra pakankamai galimybių numatyti, kurios pacientės yra didelės atkryčio rizikos grupėje, o kokių atveju ligos atsakas į gydymą bus geriausias [135, 145]. Molekuliniai biožymenys yra objektyvūs normalių biologinių bei patogenezinių procesų arba farmakologinio atsako į gydymą indikatoriai. Jie gali padėti įvertinti kiekvieną individualų atvejį kompleksiskai bei priimti sprendimą parenkant gydymą [173]. Sprendžiant dėl adjuvantinio gydymo pobūdžio bei būtinumo, klinikoje naudojami tokie prognoziniai veiksniai kaip ligos stadija pagal FIGO, naviko histologinis tipas ir diferenciacijos laipsnis. Tačiau tikslų jų įtaka pacienčių išgyvenamumui nėra aiški. Žinoma, kad iki 20 proc. mažos rizikos (pagal minėtus veiksnius) navikų recidyvuoja ir apie pusę pacienčių, kurioms nustatyti didelės rizikos navikai, pasveiksta [135, 145]. Todėl būtini kiti papildomi biožymenys, padėsiantys ne tik atrinkti pacientes, kurioms reikėtų intensyvesnio gydymo, nei šiuo metu standartiškai skiriamas, bet ir leistų išvengti pernelyg intensyvaus gydymo tokių pacienčių, kurioms ligos recidyvo rizika yra minimali, tuo labiau kad gimdos kūno vėžiu dažnai serga vyresnio amžiaus moterys, kurioms diagnozuotos ir gretutinės ligos [174, 175]. Antra vertus, biožymenys galėtų padėti parinkti sisteminį gydymą ir įvertinti toksinio poveikio riziką. Vieni tokių tiek prognoziniu, tiek predikciniu požiūriu biožymenų gimdos kūno vėžio atveju ir galėtų būti Notch signalinio kelio komponentai.

Kaip jau buvo minėta įvade ir 2.2 poskyryje, Notch signalinis kelias svarbus kancerogenezeje ir tokių įrodymų daugėja. Siekiant geriau suprasti jo svarbą formuojantis gimdos kūno vėžiui, svarbu žinoti, kokia jo reikšmė sveikame endometriume. Nustatyta, kad endometriumo ląstelės pasižymi intensyvia Notch signalinio kelio receptorių ir ligandų raiška [176].

Reikia pažymėti, kad literatūroje paskelbti duomenys apie Notch signalinio kelio vaidmenį kancerogenezeje yra gana fragmentiški bei nevienareikšmiai. L. Cobellis ir bendraautoriai [25] atliko tyrimą, kurio vienas iš tikslų buvo ištirti NOTCH1, NOTCH4 ir JAG1 baltymų kiekį bei lokalizaciją sveikame (n=60: 20 endometriumo proliferacijos stadijoje mėginių, 20 endometriumo sekrecijos stadijoje mėginių, 20 endometriumo menopauzės laikotarpiu mėginių) bei patologiniame (n=60: 20 mėginių esant hiperplazijai, 20 mėginių esant polipų pomenopauzės laikotarpiu ir 20

mėginių esant karcinomai) endometriume. Tyrimo metodai – imunohistocheminiai. Sveikame endometriume buvo nustatytas didėjantis NOTCH1 bei JAG1 baltymų kiekis pradedant proliferacijos stadija ir baigiant sekrecijos stadija, o NOTCH4 kiekis atitinkamai buvo mažėjantis. Menopauzės metu visų trijų tirtų komponentų raiška buvo sumažėjusi. Pažymėtina, kad karcinomos mėginiuose NOTCH1 baltymo kiekis buvo vidutinis stromos ir mažesnis liaukiniame audinyje. NOTCH4 baltymo karcinomos mėginiuose beveik nenustatyta, o JAG1 buvo mažai. Autorių nuomone, NOTCH4 daugiau susijęs su proliferacijos kontrole, o NOTCH1, matyt, dalyvauja programuojant ląstelių diferenciaciją. Šie tyrimo rezultatai leidžia teigti, kad NOTCH4 bei JAG1 galėtų veikti kaip navikus slopinantys baltymai endometriume, nes jų raiška sumažėjusi hiperplazijos bei karcinomos atveju.

Y. Mitsuhashi ir bendraautoriai [177] tyrinėjo Notch signalinio kelio komponentų raiškos reikšmę endometriumo karcinomoje. NOTCH1 ir NOTCH3 receptorių bei JAG1 ir DLL4 ligandų baltymų kiekis tirtas imunohistocheminiais metodais 37 sveiko ir 76 navikinio audinio mėginiuose. Tyrimo duomenimis, NOTCH1, NOTCH3, JAG1 ir DLL4 baltymų yra tiek pat ir sekretuojančiame, ir proliferuojančiame sveikame endometriume, todėl jie, matyt, nėra svarbūs ląstelių proliferacijai ir diferenciacijai. Antra vertus, NOTCH1, NOTCH3, JAG1 ir DLL4 baltymų buvo daugiau endometriumo karcinomos mėginiuose, palyginti su jų kiekiu sveikame endometriume. Tyrimo nustatyta Notch receptorių raiškos sąsaja su klinikinėmis-patologinėmis charakteristikomis. Didelis NOTCH1 baltymo kiekis buvo reikšmingai susijęs su vėlesne ligos stadija pagal FIGO, metastazių kiaušidėse buvimu, miometriumo invazija bei limfovaskuline invazija. Pacienčių, kurių mėginiuose buvo didesnis NOTCH1 ir JAG1 baltymų kiekis, prognozė buvo blogesnė nei tų, kurių karcinomosose buvo didesnis arba NOTCH1, arba JAG1 kiekis, bei tų, kurių mėginiuose buvo mažas ir NOTCH1, ir JAG1 baltymų kiekis kartu. Autorių nuomone, NOTCH1–JAG1 ašis gali skatinti endometriumo karcinomos invazines savybes ir koreliuoja su blogesne pacienčių, sergančių gimdos kūno vėžiu, ligos prognoze.

J.W. Groeneweg ir bendraautoriai [178] analizavo NOTCH1 baltymo kiekį gimdos kūno serozinėse karcinomosose ir nustatė jo padidėjimą 58 proc. mėginių. Šio tyrimo metu mokslininkai nustatė, kad dėl *gama* sekretazės slopiklių indukuoto Notch signalinio kelio slopinimo sumažėjo ląstelių skaičius *in vitro*, o tyrimui panaudojus ksenograftų modelius

sumažėjo serozinio gimdos kūno naviko augimas. Apibendrinti minėtų autorių tyrimų duomenys pateikti 5 lentelėje.

5 lentelė. Notch signalinio kelio komponentų tyrimų duomenys gimdos kūno vėžio atveju

Literatūros šaltinis	Tirta medžiaga	Tirti Notch signalinio kelio komponentai	Tyrimo metodas	Rezultatai
Cobellis L. ir bendr., 2008 [25]	60 sveiko ir 60 patologinio (iš jų 20 karcinomos) endometriumo mėginių	NOTCH1, NOTCH4, JAG1	Imunohistocheminiai metodai	Padidėjęs NOTCH1 ir sumažėjęs NOTCH4 bei JAG1 baltymų kiekis endometriumo karcinomos mėginiuose
Mitsubishi Y. ir bendr., 2012 [177]	37 sveiko endometriumo mėginiai ir 76 endometriumo naviko audinio mėginiai	NOTCH1, NOTCH3, JAG1, DLL4		Visų tirtų receptorių ir ligandų baltymų kiekis buvo didesnis endometriumo karcinomos mėginiuose, palyginti su jų kiekiu sveiko endometriumo mėginiuose
Groeneweg J.W. ir bendr., 2014 [178]	45 gimdos serozinės karcinomos mėginiai	NOTCH1		Didelis NOTCH1 baltymo kiekis nustatytas 58 proc. gimdos serozinės karcinomos mėginių

Akivaizdu, kad minėtuose tyrimuose tirti tik pavieniai Notch signalinio kelio komponentai, taikyti imunohistocheminiai metodai. Planuojant šį darbą, tyrimų, kuriais siekiama įvertinti visuminius Notch signalinio kelio komponentų (ligandų, receptorių, taikinių) raiškos pokyčius gimdos kūno navikuose, mums nepavyko rasti.

Be jau aprašytų tyrimų, yra gana nedaug paskelbtų duomenų apie Notch signalinio kelio komponentų reikšmę pacienčių, segančių gimdos kūno vėžiu, ligos prognozei. Atliktos retrospektyvinės analizės duomenys parodė, kad Notch signalinio kelio DLL3 ligando baltymas gali būti potencialiu nauju žymeniu, naudojamu ankstyvajai endometriumo vėžio diagnostikai, bei nepriklausomu žymeniu, leidžiančiu numatyti blogesnę pacienčių išgyvenamumą [179].

Kito tyrimo rezultatai parodė, kad NOTCH2 ir JAG1 baltymų kiekis susijęs su pacienčių, sergančių gimdos kūno vėžiu, ligos prognoze [180]. Taip pat yra duomenų, kad Notch signalinio kelio komponentai gali būti potencialūs gydymo taikiniai siekiant sumažinti inkstų pažeidimą, sukeltą cisplatinos [181].

Aktyviai tiriama vertinant Notch signalinio komponento kaip potencialaus predikcinio vėžio terapijos biožymens svarbą. Priešvėžinės terapijos taikiniai galėtų būti Notch ligandai bei jo receptoriai, Notch signalinio kelio receptoriaus ir ligando sąveika, viduląstelinio Notch receptoriaus domeno atsipalaidavimas ir kt. [64, 182–185].

Atliekant eksperimentinius tyrimus įvertintas vieno iš preparatų, slopinančių Notch signalinio kelio aktyvumą, – *gama* sekretazės slopiklio DAPT (angl. *N-[N-(3,5-Difluorophenacetyl)-L-alanyl]-S-phenylglycine t-butyl ester* – N-[N-(3,5-difluorfenacetil)-L-alanil]-S-fenilglicino-t-butilo esteris) poveikis ląstelių proliferacijai, invazijai ir judrumui. Panaudojus endometriumo vėžio ląstelių linijas, nustatyta, kad šis preparatas slopina endometriumo kacinomos ląstelių linijos, vadinamos KLE, invaziškumą [177]. Pradėti klinikiniai *gama* sekretazės slopiklių tyrimai [186].

Taigi įvairūs Notch signalinio kelio komponentai gali būti potencialūs prognoziniai ir / arba predikciniai taikiniai, tačiau dar mažai sukaupta duomenų apie jų pritaikymą klinikoje.

### 3. TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODAI

#### 3.1. Tiriamieji ir jų charakteristikos

Tyrimo tipas – stebėsenos perspektyvinis tyrimas. Į tyrimą įtrauktos 109 pacientės, kurioms 2010–2016 m. nustatytas gimdos kūno vėžys.

Prieš pradėdant tyrimą iš Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto gautas leidimas tyrimą atlikti (protokolo Nr. I-2010-1, leidimo Nr. 158200-05-180-43; 2, 3 priedai). Visi mėginiai surinkti gavus raštišką pacienčių sutikimą dalyvauti tyrime.

Pacienčių įtraukimo į tyrimą kriterijai:

- moterys pasirašė *Asmens informavimo* bei *Informuoto asmens sutikimo* dalyvauti tyrime formas (4, 5 priedai);
- joms diagnozuotas gimdos kūno vėžys (pirminės pacientės).

Pacienčių neįtraukimo kriterijai:

- jaunesnės nei 18 metų moterys;
- serga kitos lokalizacijos piktybiniais navikais;
- serga psichinėmis, genetinėmis, nervų ir raumenų ligomis;
- nėštumas, laktacija;
- pacientės atsisakymas dalyvauti tyrime.

Tyrimui naudota operacinė medžiaga, gauta Vilniaus universiteto Onkologijos instituto (dabar Nacionalinis vėžio institutas) klinikoje operuojant pacientes, sergančias I–IV stadijos gimdos kūno vėžiu. Operacijos metu pašalinus gimdą buvo gauti 109 navikinių ir 109 sveikų (aplinkinių) tos pačios pacientės gimdos audinių mėginiai. Operacinė medžiaga tyrimo pradžioje buvo pristatyta histologiniam ištyrimui į UAB „Patologijos diagnostika“, o nuo 2015 m. – į Valstybinį patologijos centrą.

Į tyrimą įtrauktų pacienčių amžiaus vidurkis buvo  $65,2 \pm 9,2$  metai (nuo 43 iki 81 m.). Didžioji tiriamųjų dalis buvo 60–69 metų ir 70–79 metų amžiaus – sudarė po 33,9 proc. ( $n=37$ ); 50–59 metų amžiaus grupė – 23,9 proc. ( $n=26$ ). Mažiausią tiriamųjų dalį sudarė 40–49 metų (3,7 proc.,  $n=4$ ) ir 80–89 metų (4,6 proc.,  $n=5$ ) amžiaus pacientės.

Didžiausią tiriamųjų dalį sudarė pomenopauzės laikotarpį išgyvenančios pacientės – 92,7 proc. ( $n=101$ ), tik 7,3 proc. ( $n=8$ ) – premenopauzės.

Tiriamųjų kūno masės indekso (KMI) vidurkis buvo  $33,8 \pm 7,2$   $\text{kg/m}^2$  (nuo 19,4 iki 62,4  $\text{kg/m}^2$ ). Dauguma pacienčių – 72,5 proc. ( $n=79$ ) buvo nutukusios (KMI 30,0  $\text{kg/m}^2$  ir daugiau), 19,3 proc. ( $n=21$ ) tiriamųjų turėjo antsvorio (KMI 25,0–29,9  $\text{kg/m}^2$ ) ir tik 8,2 proc. ( $n=9$ ) pacienčių kūno svoris



buvo normalus (KMI 18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup>). Didžiąjai daliai tiriamųjų buvo diagnozuota pirminė arterinė hipertenzija (68,8 proc., n=75). Nedidelė dalis pacienčių sirgo cukriniu diabetu (8,3 proc., n=9).

Visoms tyrime dalyvavusioms pacientėms atlikta operacija – pašalinta gimda kartu su gimdos priedais ir atlikta dubens bei paraaortinė limfadenektomija esant indikacijoms. Ligos stadija nustatyta pagal FIGO (2009) ir TNM (2010) klasifikaciją. Daugumai pacienčių nustatyta endometrioidinio tipo adenokarcinoma – 82,6 proc. (n=90); diagnozuoti ir kiti gimdos kūno vėžio morfologiniai variantai – serozinė adenokarcinoma (8,3 proc., n=9) ir karcinosarkoma (9,2 proc., n=10). 84-ioms (77,1 proc.) pacientėms nustatytas I stadijos, aštuonioms (7,3 proc.) – II stadijos, 11-ai (10,1 proc.) – III ir šešioms (5,5 proc.) – IV stadijos vėžys. Klinikinės-patologinės pacienčių charakteristikos pateiktos 6 lentelėje.

6 lentelė. Tyrime dalyvavusių pacienčių klinikinės-patologinės charakteristikos

Charakteristika	Pacienčių skaičius n (proc.)
<b>FIGO stadija</b>	
IA	51 (46,8)
IB	33 (30,3)
II	8 (7,3)
IIIA	1 (0,9)
IIIB	1 (0,9)
IIIC	9 (8,3)
IVB	6 (5,5)
<b>Histologinis tipas</b>	
Endometrioidinė adenokarcinoma	90 (82,6)
Serozinė adenokarcinoma	9 (8,3)
Karcinosarkoma	10 (9,2)
<b>Diferenciacijos laipsnis</b>	
G1	38 (34,9)
G2	38 (34,9)
G3	28 (25,7)
G nenustatytas	5 (4,6)
<b>Metastazės sritiniuose limfmazgiuose</b>	
Yra	11 (10,1)
Nėra	98 (89,9)
<b>Limfovaskulinė invazija</b>	
Yra	18 (16,5)
Nėra	91 (83,5)
<b>Invazija į miometriumą</b>	
< 1/2	51 (46,8)
≥ 1/2	58 (53,2)
<b>Menopauzė</b>	
Priešmenopauzinis laikotarpis	8 (7,3)
Pomenopauzinis laikotarpis	101 (92,7)
<b>Kūno masės indeksas</b>	
18,5–24,9	9 (8,3)
25,0–29,9	21 (19,3)
≥ 30	79 (72,5)

FIGO – Tarptautinė akušerijos ir ginekologijos federacija; G1 – gerai diferencijuotas navikas; G2 – vidutiniškai diferencijuotas navikas; G3 – blogai diferencijuotas navikas; < 1/2 – navikas tik endometriume ar infiltravęs mažiau nei pusę miometriumo; ≥ 1/2 – navikas infiltravęs pusę arba daugiau miometriumo.

Priklausomai nuo ligos stadijos ir naviko diferenciacijos laipsnio, daliai pacienčių (n=56) pagal patvirtintus Nacionalinio vėžio instituto gydymo standartus taikytas pooperacinis adjuvantinis spindulinis gydymas: vienoms – vagininė brachiterapija (n=28), kitoms – suderinta spindulinė terapija, t. y. išorinė spindulinė terapija derinama su vaginine brachiterapija (n=28). Išorinio dubens spindulinio gydymo vienkartinė dozė (VD) – 1,8–2,0 Gy, skirtos 23–28 frakcijos penkias dienas per savaitę, suminė dozė (SD) – 46,0–50,4 Gy. Vagininė (intraertminė) brachiterapija taikyta vieną kartą per savaitę, kiekvienos brachiterapijos procedūros metu realizuojant po 5 Gy (VD) 0,5 cm gylyje į makšties sienelę, naudojant iridžio-192 šaltinį. Skirtos trys procedūros derinant su išorine spinduline terapija (SD – 15 Gy) ir keturios procedūros skiriant tik brachiterapiją (SD – 20 Gy).

Chemoterapija ciplatinos ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) arba karboplatinos pagal AUC5 (angl. *area under the curve*) deriniu su doksorubicinu ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) skirta 16 pacienčių: penkioms po operacijos skirta tik paliatyvioji chemoterapija esant tolimosioms metastazėms, likusiems pacientėms (n=11) chemoterapija taikyta po operacijos prieš arba po spindulinio gydymo.

## 3.2. Tyrimo metodai

### 3.2.1. Antropometriniai matavimai

Buvo apskaičiuotas visų tiriamųjų kūno masės indeksas – kūno masė dalinta iš ūgio, pakelto kvadratu ( $\text{m}^2$ ). Atsižvelgiant į PSO (Pasaulinės sveikatos organizacijos) rekomendacijas, pacienčių kūno masė yra normali, jei jų KMI 18,5–24,9  $\text{kg/m}^2$ , turi antsvorio, jei KMI 25,0–29,9  $\text{kg/m}^2$ , ir nutukusios, jei KMI 30  $\text{kg/m}^2$  ir daugiau [187].

### 3.2.2. Naudota įranga

- Homogenizatorius *Mikro-Dismembrator S* (*Sartorius*);
- Centrifuga 5804 (*Eppendorf*, JAV);
- Spektrofotometras *NanoDrop 2000* (*Thermo Scientific*, JAV);
- Purtyklė *MS 3 basic* (*IKA*®, Vokietija);
- Termocikleris – *Mastercycler* (*Eppendorf*, Vokietija);
- Termomikseris – *Termomixer comfort* (*Eppendorf*, Vokietija);
- Kiekybinės PGR sistema – termocikleris *StepOnePlus™* (*Applied Biosystem*, JAV) arba *Mastercycler ep realplex* (*Eppendorf*, Vokietija).

### 3.2.3. RNR išskyrimas

Sveiko ir patologinio gimdos kūno audinio mėginiai buvo užšaldyti skystame azote ir laikyti  $-80^{\circ}\text{C}$  temperatūroje. Dalis azote užšaldytų audinių susmulkinti *Mikro-Dismembrator S* (*Sartorius*) homogenizatoriumi pagal gamintojo rekomendacijas, kita dalis – rankiniu būdu atšaldytame keraminiame tiglyje. Homogenizuoti audiniai lizuoti ląstelių suardymo buferiu. Apie pusę lizato palikta baltymams išskirti, o iš likusios dalies išskirta RNR pagal gamintojų pateiktas rekomendacijas (*PARIST<sup>TM</sup> Kit*, *Ambion*). Siekiant pašalinti DNR priemaišas iš išgrynintų RNR mėginių, naudota DNazės (*Thermo Fisher Scientific*).

Gauti RNR tirpalai užšaldyti  $-80^{\circ}\text{C}$  temperatūroje. RNR koncentracija ir švarumas nustatyti spektrofotometriškai pagal  $\text{OD}_{260/280}$  (angl. *optical density* – optinis tankis) ir  $\text{OD}_{260/240}$  santykius. Pacientų mėginių koncentracija kiekybiniam PGR tyrimui suvienodinta prieš kopijinės DNR sintezę.

### 3.2.4. Kopijinės DNR (kDNR) sintezė

Kopijinė DNR sintetinta naudojant kDNR sintezės rinkinį *High Capacity RNA to cDNA Master Mix* (*Life Technologies*) ir *Maxima First Strand sDNA Synthesis Kit for RT-qPCR* (*Thermo Scientific*) pagal gamintojo rekomendacijas. Kopijinės DNR sintezei naudotas panašus suminės RNR kiekis iš kiekvieno mėginio. Susintetinta kDNR iki naudojimo laikyta  $-20^{\circ}\text{C}$  temperatūroje.

### 3.2.5. Kiekybinė PGR

Genų raiškos tyrimai atlikti naudojant oligonukleotidus *Gene expression assays* (7 lent.) bei PGR mišinį *TaqMan Gene Expression Master Mix* (*Life Technologies*). 20  $\mu\text{l}$  reakcijos mišinio sudėtis: 9  $\mu\text{l}$  penkis kartus skiestos kDNR, 1  $\mu\text{l}$  oligonukleotidų ir 10  $\mu\text{l}$  PGR mišinio. Reakcijos temperatūrinis režimas: pradinė denatūracija  $95^{\circ}\text{C}$  10 min.; toliau 45 kartus kartojami šie žingsniai: 15 sek.  $95^{\circ}\text{C}$  ir 1 min.  $60^{\circ}\text{C}$ . Tiriamo geno kDNR kiekis normalizuotas pagal du pastovios raiškos genus *HPRT1* (angl. *hypoxanthine phosphoribosyltransferase 1 gene* – genas, koduojantis hipoksantino fosforiboziltransferazę) ir *B2M* (angl. *beta-2-microglobulin gene* – *beta-2*-mikroglobulino genas). Remiantis laboratorijos patirtimi ir

pirmųjų eksperimentų tyrimų rezultatais, nustatyta, kad šių genų raiška yra pastovi.

Santykinis genų raiškos pokytis (palyginti su kontrole) buvo apskaičiuotas Lyginamojo  $C_t$  metodu, t. y. genų raiškos pokytis kartais lygus  $2^{-\Delta\Delta C_t}$ , kur  $\Delta\Delta C_t$  yra:

$$(C_t \text{ tiriamojo geno} - C_t \text{ pastovios raiškos geno}) \text{ navikinis audinys} - (C_t \text{ tiriamojo geno} - C_t \text{ pastovios raiškos geno}) \text{ sveikas audinys}$$

Rezultatai pateikti kaip genų raiškos pokytis kartais pagal pastovios raiškos genų raišką, trijų matavimų vidurkis.

**7 lentelė. Oligonukleotidiniai pradmenys, naudoti kiekybinei PGR**

Genas	Numeriai	iRNR numeris
<i>HPRT1</i>	Hs02800695_m1	NM_005524.3
<i>B2M</i>	Hs00984230_m1	NM_004048.2
<i>DLL1</i>	Hs00194509_m1	NM_005618.3
<i>JAG1</i>	Hs 01070032_m1	NM_000214.2
<i>JAG2</i>	Hs 00171432_m1	NM_002226.3
<i>NOTCH1</i>	Hs 01062014_m1	NM_017617.3
<i>NOTCH2</i>	Hs 01050702_m1	NM_001200001.1
<i>NOTCH3</i>	Hs 01128541_m1	NM_000435.2
<i>NOTCH4</i>	Hs 00965889_m1	NM_004557.3
<i>HEY1</i>	Hs0114113_m1	NM_001040708.1
<i>HES1</i>	Hs00172878_m1	NM_005524.3
<i>AXIN2</i>	Hs00610344_m1	NM_004655.3
<i>CTNNB1</i>	Hs00355045_m1	NM_001904.3

**3.2.6. Kiekybinė PGR naudojant gardeles**

Darbe naudotos žmogaus Notch signalinio kelio genų raiškos analizės gardelės (*Human Notch signaling pathway RT<sup>2</sup> Profiler PCR Array*, SABiosciences). Analizuoti 84 tiriamieji genai (genų sąrašas pateiktas 6 priede). Palyginimui naudoti penki pastovios raiškos genai – *B2M*, *HPRT1*, *RPL13A* (angl. *ribosomal protein L13a gene* – ribosomos baltymą L13a koduojantis genas), *GAPDH* (angl. *glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase gene* – glicerinaldehido-3-fosfato dehidrogenazę koduojantis genas), *ACTB* (angl. *beta cytoskeletal actin* – *beta* aktino genas). Analizuojant atliktos teigiamos ir neigiamos kontrolės. kDNR sintetinta iš 1 μg išskirtos RNR naudojant pirmosios grandinės sintezės rinkinį (*RT<sup>2</sup> First strand Kit*, SABiosciences) pagal gamintojo rekomendacijas. Kiekybinė PGR

atlikta naudojant fluorescuojančio dažiklio *SYBR Green* rinkinį (*SYBR Green Mastermix*, *SABiosciences*). Santykinis genų raiškos pokytis skaičiuotas naudojantis gamintojo rekomenduojama analizės programa (*PCRArrayDataanalysis V3.3 Software*, *SABiosciences*) pagal minėtus penkis pastovios raiškos genus.

### 3.2.7. Imunofermentinė analizė (*Western blot*)

Baltymų koncentracija nustatyta bisinchroninės rūgšties (BCA) metodu. Eksperimentui atlikti naudota 30 µg baltymo. Baltymai išfrakcionuoti 12 proc. NDS-poliakrilamidiniame gelyje denatūruojančiomis sąlygomis. Elektroforezė vykdyta 1 val. esant 80V įtampai, 150 mA srovės stiprumui, ir 3 val. esant 120V įtampai, 150mA srovės stiprumui. Baltymams pernešti ant nitroceliuliozinės membranos (0,45µm) naudotas pusiau sauso pernešimo aparatas V20-SDB. Pernešimas vykdytas 1 val. esant 1mA/cm<sup>2</sup> srovės stiprumui. Po to membrana inkubuota su triušio monokloniniais antikūnais anti-NOTCH1 (skiedimas 1:200; sc-9170, *Santa Cruz Biotechnology*, arba 4147S, *Cell Signaling*), anti-NOTCH4 (skiedimas 1:200; sc-5594, *Santa Cruz Biotechnology*), anti-HES1 (PA5-28802, *Thermo Scientific*), anti-JAG2 (1:300; #2210, *Cell Signaling*), anti-ne-fosfo β-kateninas antikūnais (8814S, *Cell Signaling*) ir pelės monokloniniais anti-β-aktinas antikūnais (1:1000; sc-8432, *Santa Cruz Biotechnology*, arba MA5-15739, *Thermo Scientific*) per naktį +4°C temperatūroje. Tyrimo pradžioje minėti antikūnai buvo vienintelis kokybiškų antikūnų pasirinkimas, kitų, pavyzdžiui, anti-NOTCH2, tuo metu nebuvo galima gauti.

Toliau membranos buvo inkubuojamos 2 val. su šarmine fosfataze konjuguotais antriniais antikūnais prieš triušio arba pelės IgG (skiedimas 1:1000; atitinkamai #18-732-292604, *GenWay Biotech* arba sc-2008, *Santa Cruz Biotechnology*). Baltymai išryškinami naudojant NBT (nitromėlio tetrazolis) ir BCIP-T (5-bromo-4-chloro-3-indolilo fosfato, p-toluidino druska) mišinį. Su membrana susijungę pirminiai NICD1 (angl. *NOTCH intracellular domain1*), HES1 (angl. *hairy and enhancer of split-1*) ir β-katenino antikūnai nustatyti naudojant su krienų peroksidaze konjuguotus antrinius antikūnus prieš triušio IgG (31460, *Thermo Scientific*). β-aktino antikūnai nustatyti naudojant su krienų peroksidaze konjuguotus antrinius antikūnus prieš pelės IgG (31430, *Thermo Scientific*). NOTCH baltymo kiekis normalizuojamas pagal β-aktino kiekį. Santykinis NOTCH baltymo kiekis – tai baltymo kiekio santykis navikiniam ir sveikame audinyje.

### 3.2.8. Baltymų raiškos įvertinimas

*ImageJ* programa buvo įvertintas baltymų juostelių plotas ir spalvos intensyvumas. Santykinis tiriamo baltymo kiekis normalizuojamas pagal santykinį  $\beta$ -aktino kiekį ( $\frac{\text{mėginio konkretaus baltymo juostelės intensyvumas}}{\text{to paties mėginio } \beta\text{-aktino juostelės intensyvumas}}$ ). Baltymų raiškos pokytis išreiškiamas kartais, lyginant tiriamojo baltymo raišką navikiniame ir sveikame audinyje (atrinkti *Western blot* hibridizacijos vaizdų pavyzdžiai pateikti 7 priede).

### 3.2.9. Statistinė duomenų analizė

*Imties skaičiavimas.* Apskaičiuota, kad reikia 84 klinikinių mėginių norint nustatyti reikšmingą koreliaciją (jei tokia bus), esant maksimaliai mažam (0,3) koreliacijos koeficientui ir pasirenkant 0,8 galios kriterijaus galią bei 0,05 reikšmingumo lygmenį. Skaičiuojant dispersinės analizės testui reikalingą imtį, taip pat naudotas 0,8 galios kriterijus bei 0,05 reikšmingumo lygmuo; apskaičiuota, kad jeigu mėginių reikšmių vidurkių skirtumas bus lygus arba didesnis už 1, esant 0,5 standartiniam nuokrypiui, reikės bent septynių mėginių iš kiekvienos grupės.

Kliniškai reikšmingam poveikiui pacienčių išgyvenamumui įvertinti prognozuota 92 mėginių imtis (po 46 kiekvienoje grupėje), kai kliniškai reikšmingu laikytas 30 proc. skirtumas tarp išgyvenamumo rodiklių, pasirinktas 0,8 galios kriterijus bei 0,05 reikšmingumo lygmuo. Tiriamųjų imties dydis apskaičiuotas atsižvelgiant ir į tai, kad per metus Nacionaliniame vėžio institute (buvęs Vilniaus universiteto Onkologijos institutas) diagnozuojama apie 140 naujų gimdos kūno vėžio atvejų. Planuojant, kad apie 65 proc. pacienčių dėl įvairių priežasčių nebus įtrauktos į tyrimą (pvz., neatitiks įtraukimo kriterijų, nebus gauta tyrimams pakankamo gimdos kūno navikinės ir sveiko audinio kiekio, pacientei nebuvo taikytas chirurginis gydymas) ir atsižvelgiant į tai, kad tyrimo metu gali būti iki 10 proc. ekstremalių reikšmių, į tyrimą numatyta įtraukti apie 25 proc. pacienčių, apsilankusių Nacionaliniame vėžio institute tyrimo laipkotarpiu, t. y. apie 35 pacientės per metus.

Duomenų normalumas vertintas naudojant Šapiro–Vilko *W* (angl. *Shapiro-Wilk*) testą. Lyginant dvi nepriklausomas grupes, naudotas Mano–Vitnio *U* (angl. *Mann-Whitney U*) testas, kelių nepriklausomų grupių lyginimui naudota Kruskalio–Voliso (angl. *Kruskal-Wallis*) dispersinė

analizė. Koreliacinė analizė atlikta naudojant Spirmeno (angl. *Spearman*) koreliacijos koeficientą. Statistinei analizei naudoti visi eksperimentiniai duomenys, bet grafiniuose vaizduose pateiktos tik sąlyginės išskirtys (t. y. išskirtys, nuo I arba III kvartilio nutolusios iki trijų tarpkvartilinių pločių), kurios toliau tekste vadinamos išskirtimis. Išskirtys, nuo I arba III kvartilio nutolusios daugiau nei trys tarpkvartiliniai pločiai, sudarė mažiau nei 10 proc. visų duomenų. Vienaveiksnei išgyvenamumo analizei naudoti Kaplano–Mejerio (angl. *Kaplan–Meier*) metodas ir *log-rank* testas. Daugiaveiksnei išgyvenamumo analizei naudota Kokso (angl. *Cox*) regresinė analizė. Kai  $p$  reikšmė buvo nuo 0,05 iki 0,1 – skirtumai tarp grupių vertinti kaip tendencingi, o kai  $p$  reikšmė buvo mažesnė už 0,05 – skirtumai vertinti kaip statistiškai reikšmingi.

Duomenų analizei naudotos *SigmaPlot 13.0* ir *Statistica Basic Academic 13* programos.

Didžioji dalis eksperimentų atlikta Gyvybės mokslų centre, vadovaujant dr. Violetai Jonušienei (kiekybinė PGR), dr. Aušrai Sasnauskienei (imunofermentinė analizė (*Western blot*)), dr. Daivai Dabkevičienei (statistinė duomenų analizė). Už tai esame labai dėkingi.



## 4. REZULTATAI

### 4.1. Tyrimo planas

Tyrimams naudoti 109-ių pacienčių navikinio ir sveiko gimdos kūno audinio mėginiai, gauti operacijos metu pašalinus gimdą. Notch signalinio kelio receptorių (*NOTCH1-4*), ligandų (*JAG1*, *JAG2*, *DLL1*) ir taikinių (*HES1*, *HEY1*) genų raiška buvo įvertinta kiekybinės PGR būdu (8 priedas).

Tirtuose mėginiuose NOTCH1 (n=70), NOTCH4 (n=75) ir HES1 (n=41) baltymų kiekis nustatytas atlikus imunofermentinę analizę (9 priedas).

Dalies pacienčių (n=59) mėginiuose buvo įvertinta ir WNT kelio, glaudžiai susijusio su Notch signaliniu keliu, komponentų – reguliacinio veiksnio *AXIN2* (n=59) ir transdukcijos veiksnio *CTNNB1* (n=59) genų raiška bei *CTNNB1* (n=32) baltymo kiekis (8, 9 priedai). Wnt signalinio kelio komponentų tyrimas buvo tik žvalgomasis ir nedidelės apimties, todėl neįtrauktas į disertacijos darbo tikslą, uždavinius, poskyrių pavadinimus bei išvadas, tačiau tikimės, kad gauti rezultatai bus naudingi tęsiant šios krypties darbus.

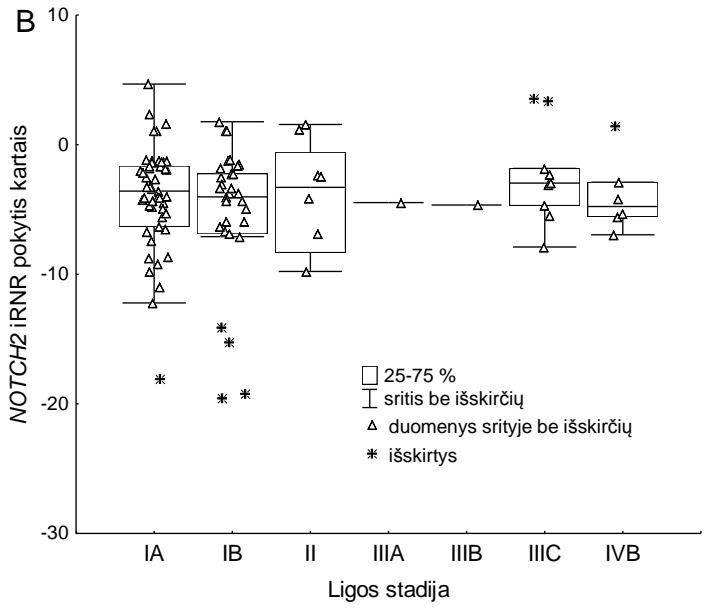
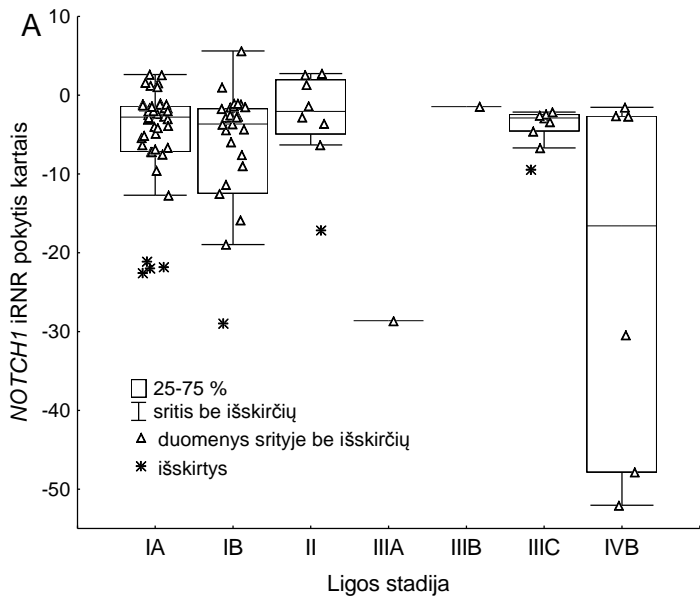
Minėtų Notch ir Wnt signalinių kelių komponentų raiška iširta ne visuose mėginiuose. Tai sąlygojo nepakankamas turimo navikinio ir sveiko (kontrolinio) audinio kiekis, būtinas norint gauti statistiškai reikšmingus rezultatus.

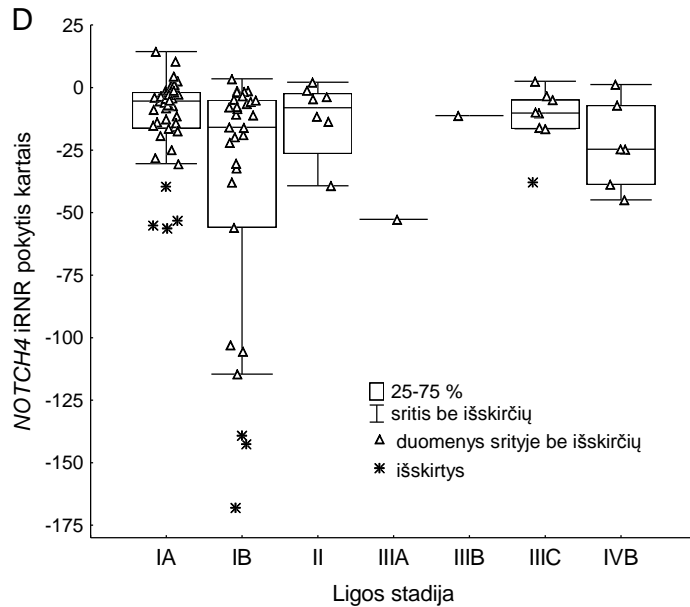
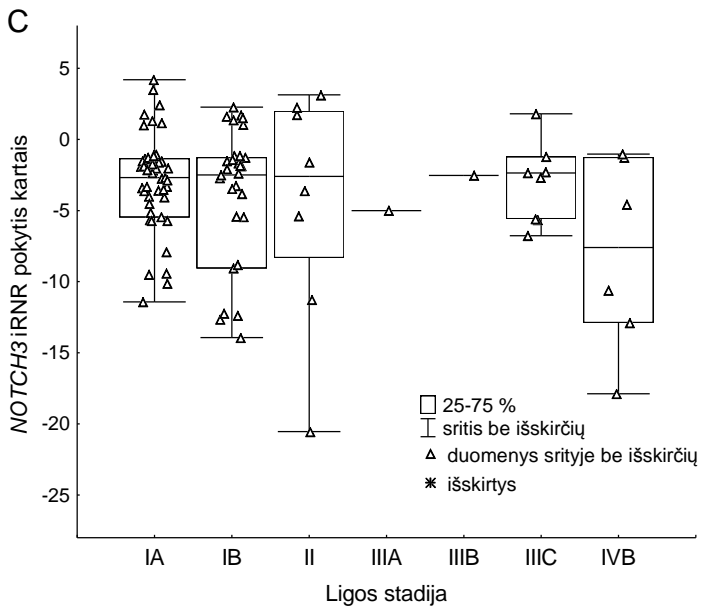
Tyrimo metu pasirinkta 10 pacienčių naviko ir sveiko audinio mėginių, kurie buvo pakankamo dydžio, kad būtų galima atlikti platesnę analizę. Šiuose mėginiuose kiekybinės PGR būdu išanalizuota 84 genų raiška.

Tirtų signalinių kelių genų raiškos tyrimų rezultatai pateikti kaip jų *raiškos pokytis kartais* pagal pastovios raiškos genų raišką (detaliai aprašyta skyriuje „Tyrimo metodai“). Pažymėtina, kad pokyčių aprašomajai statistikai naudotos vidurinės tyrimų duomenų sekos reikšmės – medianos.

### 4.2. Notch signalinio kelio komponentų raiškos pokyčiai priklausomai nuo ligos stadijos

Tyrimo metu nustatyta, kad *NOTCH1-4* genų raiška navikiniame audinyje yra sumažėjusi, palyginti su tos pačios pacientės sveiku gimdos kūno audiniu, visais atvejais medianų vertės  $< 0$  (2 pav.).

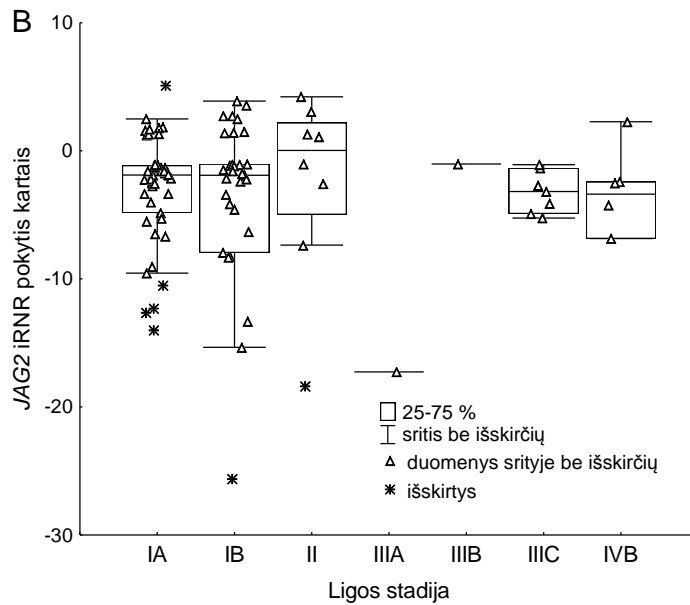
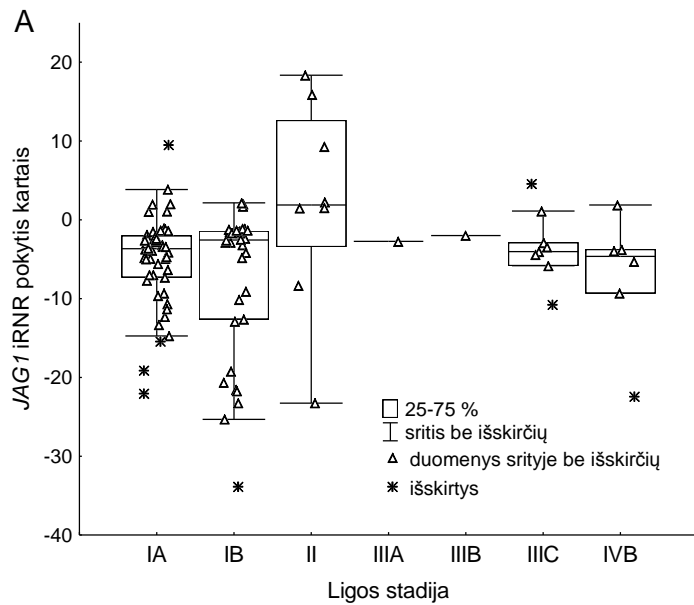


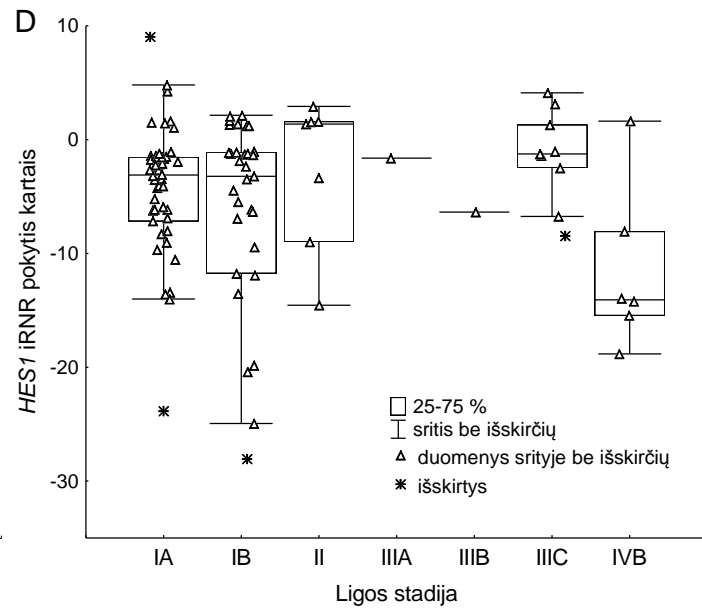
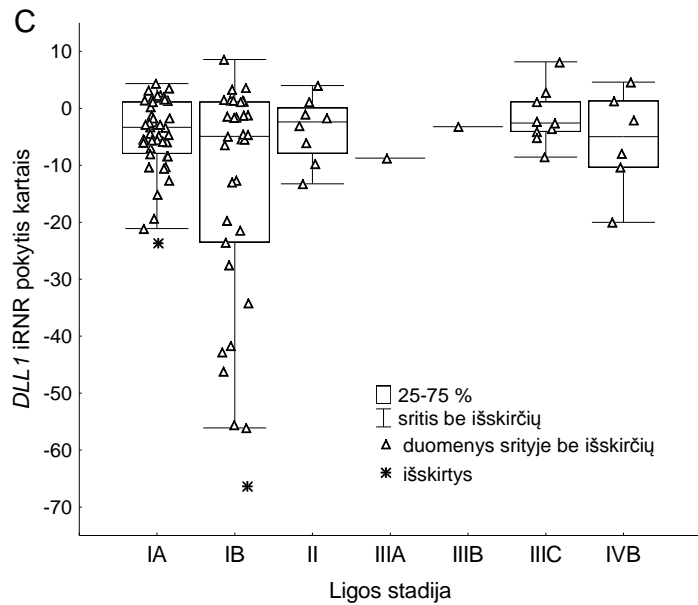


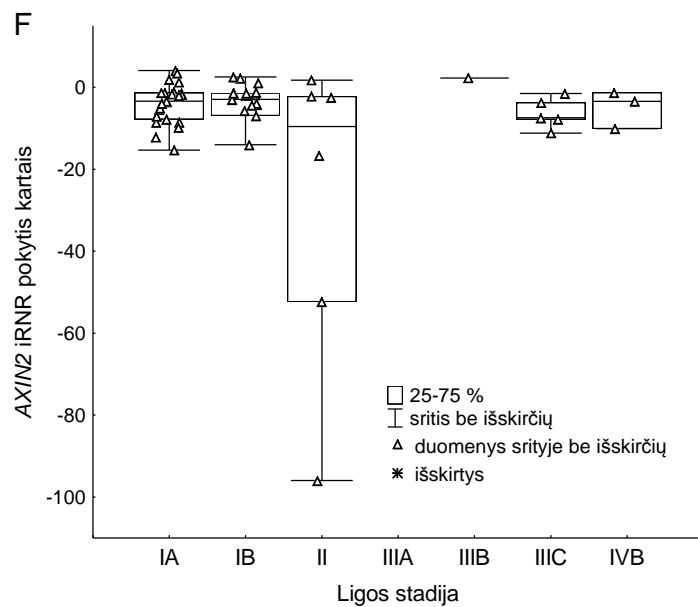
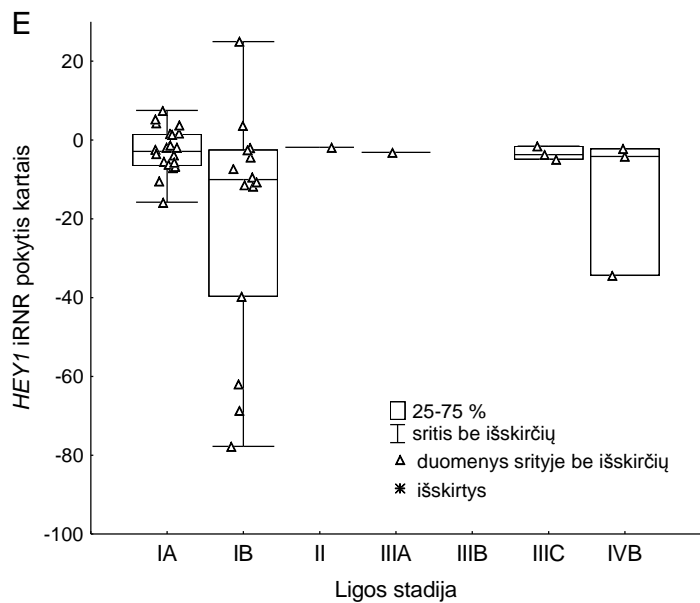
2 pav. *NOTCH1* (A), *NOTCH2* (B), *NOTCH3* (C), *NOTCH4* (D) genų raiškos pokytis navikiniame audinyje, palyginti su sveiku audiniu, priklausomai nuo ligos stadijos

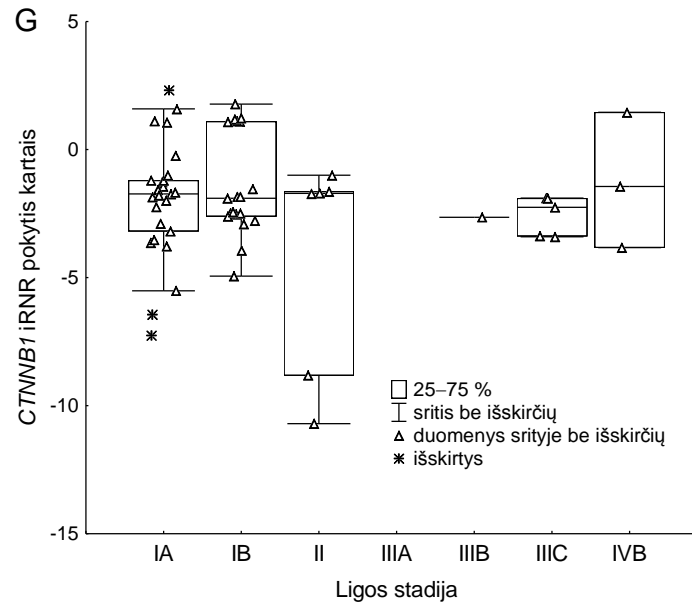
Naudojant Mano–Vitnio testą, palyginta Notch signalinio kelio receptorių genų raiška tarp I ir II–IV ligos stadijų nepriklausomai nuo naviko histologinio tipo, t. y. įtraukti visi naviko histologiniai tipai. Rezultatai parodė, kad *NOTCH1–4* genų raiška statistiškai reikšmingai nesiskiria ( $p > 0,05$ ).

Tyrimo metu nustatyta, kad tirtų Notch signalinio kelio *JAG1*, *JAG2*, *DLL1* ligandų, *HES1*, *HEY1* taikinių genų bei WNT signalinio kelio reguliacinio veiksnio *AXIN2* ir transdukcijos veiksnio *CTNNB1* raiška navikiniame audinyje, palyginti su sveiku tos pačios pacientės audiniu, taip pat yra sumažėjusi, visais atvejais medianų vertės  $< 0$  (3 pav.). Naudojant Mano–Vitnio testą, palyginta *JAG1*, *JAG2*, *DLL1* ligandų, *HES1*, *HEY1* taikinių genų bei WNT signalinio kelio reguliacinio veiksnio *AXIN2* ir transdukcijos veiksnio *CTNNB1* raiška tarp I ir II–IV ligos stadijų nepriklausomai nuo naviko histologinio tipo. Rezultatai parodė, kad minėtų genų raiška statistiškai reikšmingai nesiskiria ( $p > 0,05$ ).









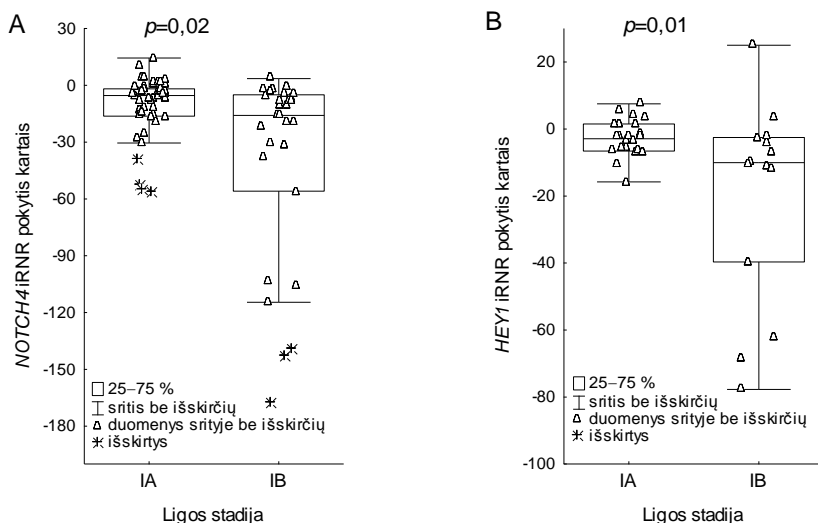
3 pav. *JAG1* (A), *JAG2* (B), *DLLI* (C), *HES1* (D), *HEY1* (E), *AXIN2* (F) ir *CTNNB1* (G) genų raiškos pokytis navikiniame audinyje, palyginti su sveiku audiniu, priklausomai nuo ligos stadijos



Tyrimo metu įvertinti *NOTCH1-4* receptorių, *JAG1*, *JAG2*, *DLL1* ligandų, *HES1*, *HEY1* taikinių genų, Wnt kelio *AXIN2*, *CTNNB1* komponentų raiškos pokyčiai pagal naviko histologinį tipą – atskirai endometrioidinės adenokarcinomos, karcinosarkomos, serozinės adenokarcinomos atvejais. Atlikus duomenų analizę statistiškai reikšmingų raiškos skirtumų tarp įvairių stadijų, esant minėtiems naviko histologiniams tipams, nustatyti nepavyko. Karcinosarkomos ir serozinės adenokarcinomos atveju tai galėjo lemti nedidelis tiriamųjų skaičius.

Nors priklausomai nuo ligos stadijos statistiškai reikšmingų *NOTCH1-4* receptorių, *JAG1*, *JAG2*, *DLL1* ligandų, *HES1*, *HEY1* taikinių, Wnt kelio *AXIN2*, *CTNNB1* komponentų raiškos pokyčių nenustatyta, tačiau kadangi didžioji dalis mėginių buvo IA ir IB stadijos (77,1 proc. tiriamųjų), padaryta prielaida, kad gali skirtis raiška tarp IA ir IB stadijos ir papildomai palygintos tik IA ir IB stadijos.

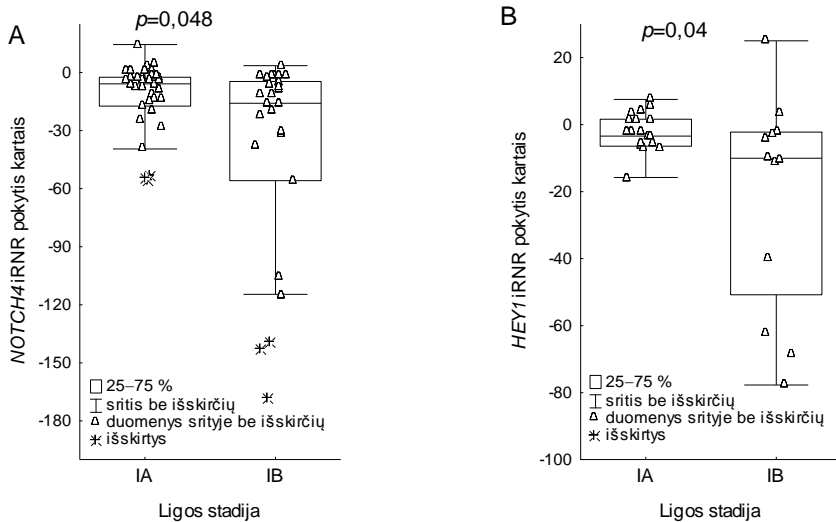
Palyginus tirtųjų histologinių tipų navikų genų raišką tarp IA ir IB stadijos nustatytas statistiškai reikšmingas *NOTCH4* geno raiškos skirtumas tarp sergančių IA ir IB stadijomis pacienčių mėginių (4A pav.). Taip pat reikšmingai skiriasi *HEY1* taikinio geno raiška (4B pav.). Gauti rezultatai rodo, kad *NOTCH4* receptoriaus ir *HEY1* taikinio genų raiška esant IB stadijai yra mažesnė, nei IA stadijos atveju, t. y. esant labiau progresavusiai ligai *NOTCH4* ir *HEY1* genų raiška yra slopinama.



4 pav. *NOTCH4* (A) ir *HEY1* (B) genų raiškos pokytis navikiniame audinyje, palyginti su sveiku audiniu, nepriklausomai nuo naviko histologinio tipo, esant I ligos stadijai

Tyrimo metu taip pat įvertinti *NOTCH1-4* receptorių, *JAG1*, *JAG2*, *DLL1* ligandų, *HES1*, *HEY1* taikinių, *AXIN2*, *CTNNB1* genų raiškos pokyčiai tarp IA ir IB stadijų visų trijų histologinių tipų atvejais atskirai.

Didžiausią (n=90) pacienčių grupę sudarė moterys, kurioms patologinio ištyrimo metu buvo nustatyta endometrioidinė adenokarcinoma, iš jų 70 atvejų – I stadijos. Šios pacientės buvo suskirstytos į dvi grupes: IA stadijos (41 pacientė) ir IB stadijos (29 pacientės). Nustatyta, kad *NOTCH4* receptoriaus geno raiška buvo statistiškai reikšmingai mažesnė IB stadijos pacienčių minėto naviko histologinio tipo audiniuose, nei IA stadijos atitinkamo naviko audiniuose (5A pav.). Endometrioidinės adenokarcinomos atveju taip pat buvo nustatyti statistiškai reikšmingi *HEY1* taikinio geno raiškos skirtumai tarp IA ir IB stadijos (5B pav.). IB stadijos atveju *HEY1* raiška buvo labiau sumažėjusi navikiniame audinyje, palyginti su sveiku, nei IA stadijos atveju.



5 pav. *NOTCH4* (A) ir *HEY1* (B) genų raiškos pokytis navikiniame audinyje, palyginti su sveiku audiniu, esant I stadijos endometrioidinei adenokarcinomai

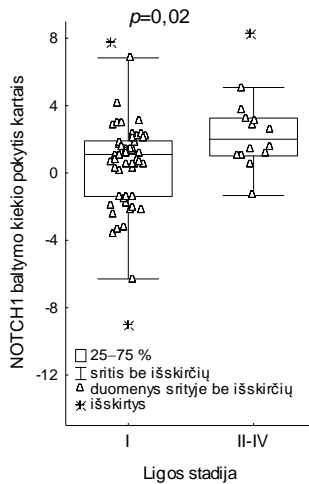
Esant serozinei adenokarcinomai nustatyta tendencija, jog *NOTCH1* receptoriaus geno raiška IB stadijos atveju mažesnė, nei IA stadijos ( $p=0,08$ ).

Ištyrus Notch ir Wnt signalinių kelių komponentų genų raiškos pokyčius, toliau tirti jų pokyčiai baltymo lygiu.

Atlikus imunofermeninę analizę (*Western blot*), gimdos kūno navikinio ir sveiko audinio mėginiuose buvo įvertinti NOTCH1 ir NOTCH4 receptorių raiškos pokyčiai baltymo lygiu. Daliai į tyrimą įtrauktų pacienčių ( $n=59$ ) dar nustatytas Notch signalinio kelio HES1 taikinio ir Wnt signalinio kelio transdukcijos veiksnio CTNNB1 baltymų kiekis. Baltymų kiekis normalizuotas pagal  $\beta$ -aktiną.

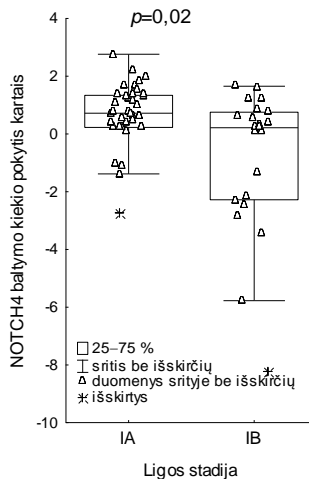
Tyrimo duomenys parodė, kad NOTCH1 ir NOTCH4 receptorių, HES1 taikinio ir transdukcijos veiksnio CTNNB1 baltymų kiekis navikiniuose mėginiuose, palyginti su sveiku audiniu, svyravo sąlyginai nedideliame tarpkvartiliniame ruože: medianos (tarpkvartilinis ruožas) buvo atitinkamai 1,15 (2,04), 1,03 (2,96), 0,4 (2,25) ir 1,03 (2,96). Tačiau visas reikšmių svyravimo ruožas buvo gana platus: atitinkamai 17, 11, 33, 55 (kadangi pokyčiai nereikšmingi, grafiniai duomenų vaizdai nepateikti).

Naudojant Mano-Vitnio testą, palygintas NOTCH1 baltymo kiekis tarp I ir II–IV ligos stadijų, nepriklausomai nuo naviko histologinio tipo (6 pav.). Rezultatai parodė, kad šio baltymo kiekis statistiškai reikšmingai didesnis esant II–IV ligos stadijoms, palyginti su jo kiekiu, esant I stadijai.



6 pav. NOTCH1 baltymo kiekio pokytis navikiniame audinyje, palyginti su sveiku audiniu, priklausomai nuo ligos stadijos

Analogiškai kaip ir genų raiškos nustatymo atveju atskirai įvertinti galimi NOTCH1 ir NOTCH4 receptorių, HES1 taikinio ir Wnt signalinio kelio komponento – transdukcijos veiksnio CTNNB1 baltymų kiekio skirtumai tarp sergančiųjų IA ir IB gimdos kūno vėžio stadijomis pacienčių mėginių. Nustatyta, kad NOTCH4 receptoriaus baltymo kiekis statistiškai reikšmingai mažesnis IB stadijos pacienčių mėginiuose, palyginti su jo kiekiu esant IA stadijai (7 pav.).



7 pav. NOTCH4 baltymo kiekio pokytis navikiniame audinyje, palyginti su sveiku audiniu, nepriklausomai nuo naviko histologinio tipo, esant I ligos stadijai

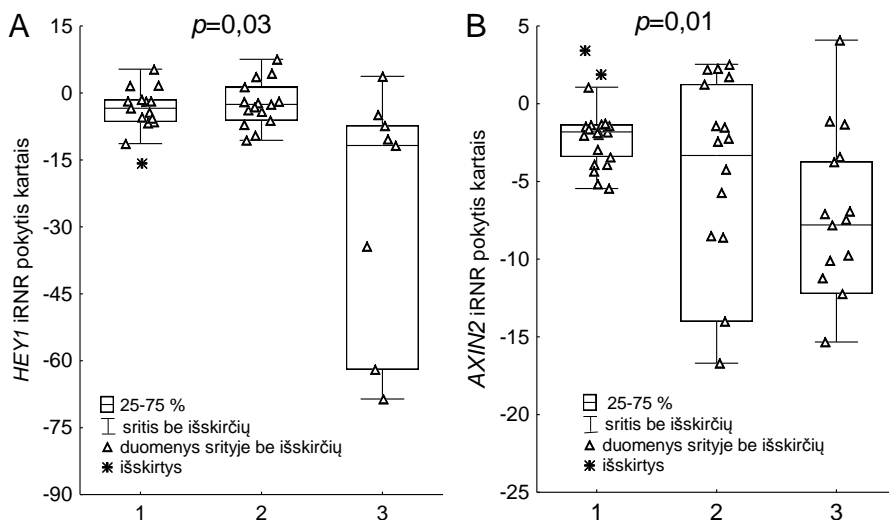
Atskirai analizuojant skirtingus naviko histologinius tipus nustatyta, kad endometrioidinės adenokarcinimos atveju išlieka statistiškai reikšmingas NOTCH4 receptoriaus baltymo kiekio sumažėjimas esant IB stadijai, palyginti su šio baltymo kiekiu esant IA stadijai ( $p=0,01$ ).

Vertinant HES1 taikinio ir Wnt signalinio kelio komponento CTNNB1 baltymų kiekio pokyčius, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp įvairių gimdos kūno vėžio stadijų nenustatyta.

Toliau analizavome minėtų Notch ir Wnt signalinių kelių komponentų raiškos pokyčius atsižvelgiant į kitas klinikinės-patologines charakteristikas – naviko diferenciacijos laipsnį, histologinį tipą, limfovaskulinę invaziją, invaziją į miometriumą.

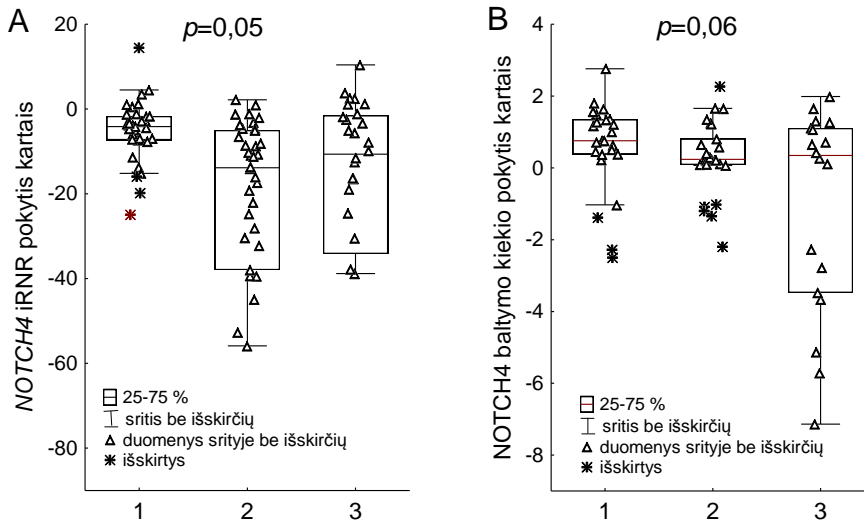
#### 4.3. Notch signalinio kelio komponentų raiškos pokyčiai priklausomai nuo naviko diferenciacijos laipsnio

Šio darbo fragmento rezultatai parodė, kad priklausomai nuo diferenciacijos laipsnio statistiškai reikšmingai skiriasi *HEY1* taikinio ir Wnt kelio komponento *AXIN2* genų raiškos pokytis – blogos diferenciacijos navikuose raiška yra mažesnė, palyginti su geros ir vidutinės diferenciacijos navikais (8 pav.).



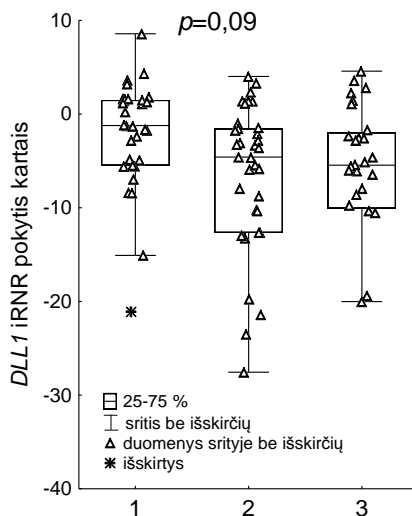
8 pav. *HEY1* (A) ir *AXIN2* (B) genų raiškos pokytis navikiniame audinyje, palyginti su sveiku audiniu, priklausomai nuo naviko diferenciacijos laipsnio (1 – gerai diferencijuotas navikas; 2 – vidutiniškai diferencijuotas navikas; 3 – blogai diferencijuotas navikas)

Stebima tendencija, kad *NOTCH4* receptoriaus geno raiška yra mažesnė vidutiniškai ir blogai diferencijuotuose navikuose, palyginti su gerai diferencijuotais navikais (9A pav.). Panašūs pokyčiai, pavaizduoti 9B paveiksle, stebimi ir analizuojant *NOTCH4* receptoriaus baltymo kiekį.



9 pav. *NOTCH4* geno raiškos (A) ir *NOTCH4* baltymo kiekio (B) pokytis navikiniame audinyje, palyginti su sveiku audiniu, priklausomai nuo naviko diferenciacijos laipsnio (1 – gerai diferencijuotas navikas; 2 – vidutiniškai diferencijuotas navikas; 3 – blogai diferencijuotas navikas)

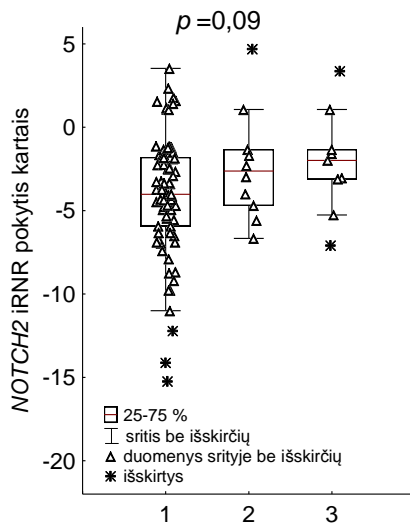
Atlikta gautų duomenų analizė taip pat parodė, kad *DLL1* ligando geno raiška blogiau diferencijuotuose gimdos kūno navikuose turi tendenciją mažėti, palyginti jo raiška gerai diferencijuotuose navikuose (10 pav.).



10 pav. *DLL1* geno raiškos pokytis navikiniame audinyje, palyginti su sveiku audiniu, priklausomai nuo naviko diferenciacijos laipsnio (1 – gerai diferencijuotas navikas; 2 – vidutiniškai diferencijuotas navikas; 3 – blogai diferencijuotas navikas)

#### 4.4. Notch signalinio kelio komponentų raiškos pokyčiai priklausomai nuo naviko histologinio tipo

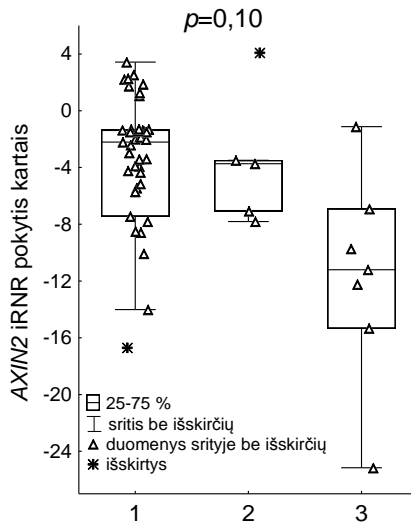
Atlikus šį darbo fragmentą, nustatyta tendencija, kad *NOTCH2* receptoriaus geno raiška endometrioidinės adenokarcinomos atveju yra mažesnė nei karcinosarkomos ar serozinės adenokarcinomos atvejais (11 pav.).



11 pav. *NOTCH2* geno raiškos pokytis navikiniame audinyje, palyginti su sveiku audiniu, priklausomai nuo naviko histologinio tipo (1 – endometrioidinė adenokarcinoma; 2 – carcinosarkoma; 3 – serozinė adenokarcinoma)

Ištirus Wnt signalinio kelio komponento *AXIN2* geno raišką, nustatyta, kad serozinės adenokarcinomos mėginiuose ši raiška yra mažiausia, bet šiuo atveju sergančiųjų imtis per maža, kad būtų galima konstatuoti statistiškai reikšmingus pokyčius (12 pav.).



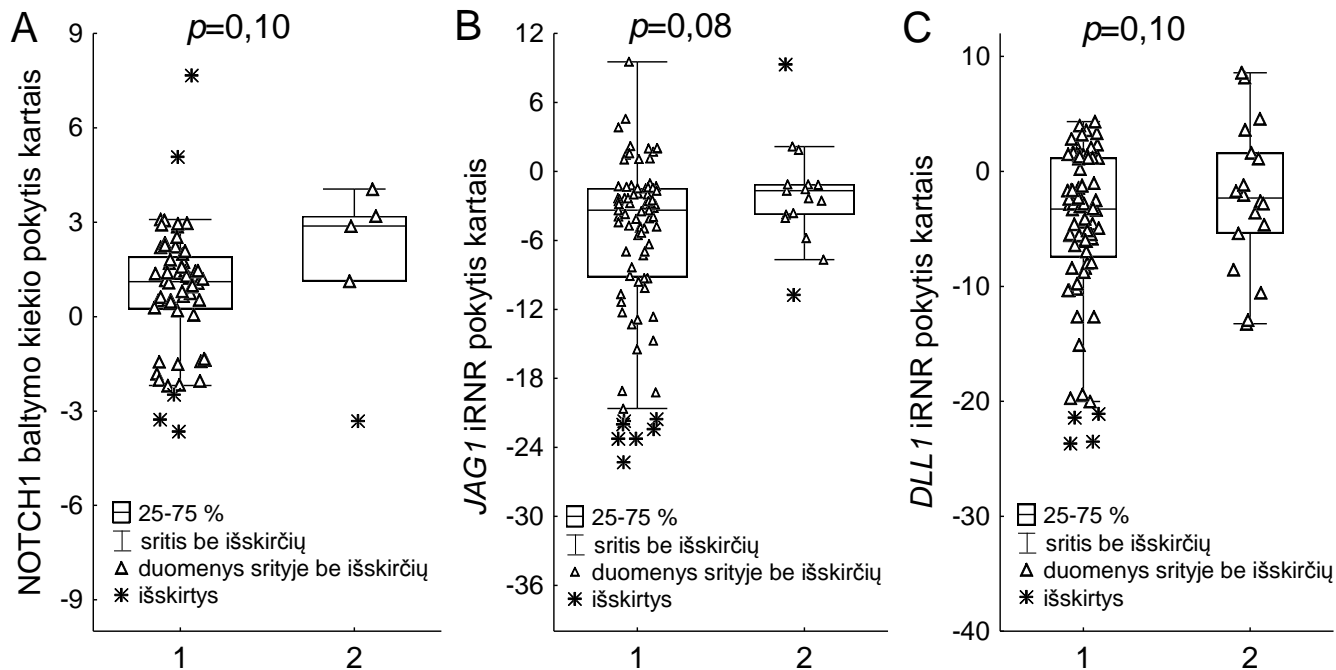


12 pav. *AXIN2* geno raiškos pokytis navikiniame audinyje, palyginti su sveiku audiniu, priklausomai nuo naviko histologinio tipo (1 – endometrioidinė adenokarcinoma; 2 – karcinosarkoma; 3 – serozinė adenokarcinoma)

Iš pateiktų rezultatų matyti, kad statistiškai reikšmingų tirtų genų raiškos ir baltymų kiekio pokyčių tarp naviko histologinių tipų nenustatyta. Galimai tam turėjo įtakos nepakankamas karcinosarkomos ir serozinės adenokarcinomos mėginių kiekis.

#### 4.5. Notch signalinio kelio komponentų raiškos pokyčiai priklausomai nuo naviko limfovaskulinės invazijos

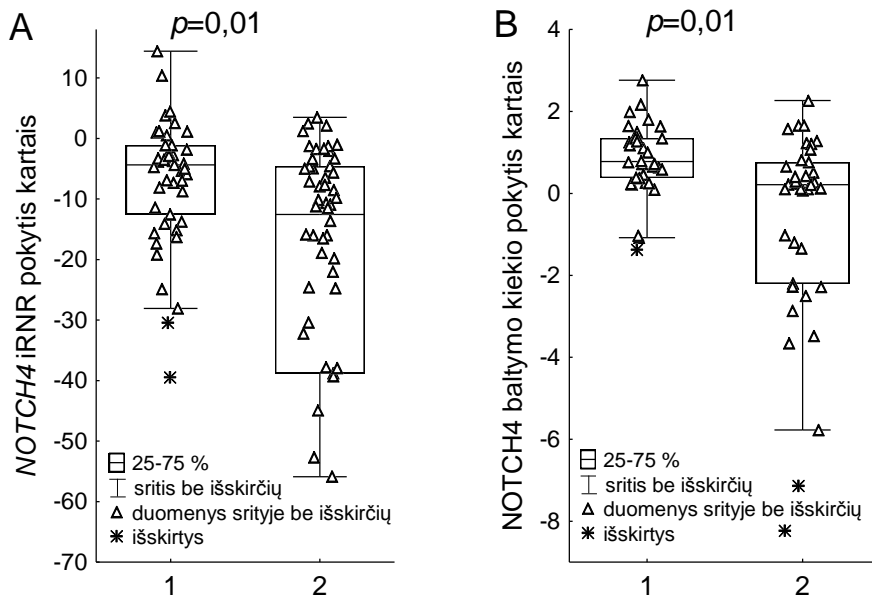
Šio darbo fragmento rezultatai neparodė statistiškai reikšmingų skirtumų priklausomai nuo to, ar navike yra limfovaskulinė invazija, ar ne. Nustatyta tik tendencija, kad NOTCH1 receptoriaus baltymo kiekio, *JAG1* ir *DLL1* ligandų genų raiškos tendencija būti didesne esant naviko limfovaskulinei invazijai, palyginti su tuo, kai limfovaskulinės invazijos nenustatyta (13 pav.).



13 pav. NOTCH1 baltymo kiekio (A), JAG1 (B) ir DLL1 genų (C) raiškos pokytis navikiniame audinyje, palyginti su sveiku audiniu, priklausomai nuo to, ar yra limfovaskulinė invazija (1 – limfovaskulinės invazijos nėra; 2 – limfovaskulinė invazija yra)

#### 4.6. Notch signalinio kelio komponentų raiškos pokyčiai priklausomai nuo naviko invazijos į miometriumą

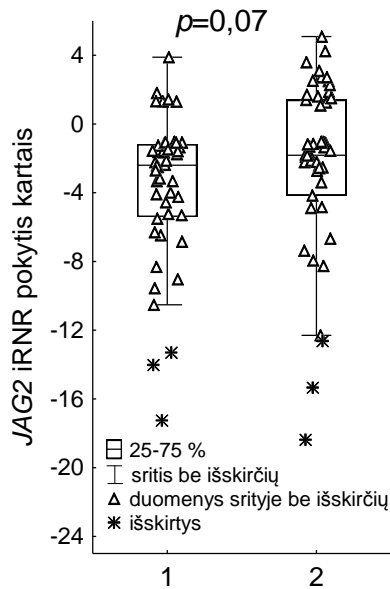
Įvertinus pokyčius, susijusius su naviko invazija į miometriumą, nustatyti statistiškai reikšmingi *NOTCH4* receptoriaus geno raiškos ir *NOTCH4* baltymo kiekio pokyčiai – jei navikas infiltravęs pusę arba daugiau kaip pusę miometriumo, *NOTCH4* receptoriaus geno raiška ir baltymo kiekis gimdos kūno audinyje yra mažesni, nei kai navikas infiltruoja mažiau nei pusę miometriumo (14 pav.).



14 pav. *NOTCH4* geno raiškos (A) ir *NOTCH4* baltymo kiekio (B) pokyčiai navikiniame audinyje, palyginti su sveiku audiniu, priklausomai nuo naviko invazijos į miometriumą (1 – < 1/2 miometriumo; 2 – = arba > 1/2 miometriumo)

#### 4.7. Notch signalinio kelio komponentų raiškos pokyčiai priklausomai nuo pacienčių amžiaus bei koreliacijos tarp tirtųjų parametrų vertinimas

Įvertinus gautus rezultatus skirtingose amžiaus grupėse, viena vertus, statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta, antra vertus, pastebėta tendencija, kad vyresnių nei 65 metų operuotų pacienčių navikuose *JAG2* ligando geno raiška yra didesnė, palyginti su jaunesnio amžiaus pacienčių (15 pav.).



15 pav. *JAG2* geno raiškos pokytis navikiniame audinyje, palyginti su sveiku audiniu, priklausomai nuo pacienčių amžiaus (1 – iki 65 metų imtinai; 2 – nuo 65 metų)

Tyrimo metu taip pat įvertinta koreliacija tarp Notch ir Wnt signalinių kelių genų raiškos ir baltymo kiekio tirtuose mėginiuose. Naudojant Spirmeno koreliacijos koeficientą, nustatyta teigiama koreliacija tarp tirtų genų ir baltymų. Koreliacijos koeficientai, reikšmingi, kai  $p < 0,05$ , pateikti 8 lentelėje. Konstatuota statistiškai reikšminga koreliacija tarp skirtingų Notch signalinio kelio receptorių, tarp receptorių ir ligandų bei tarp Notch ir Wnt signalinių kelių komponentų. Taip pat įvertinta koreliaciją tarp tiriamų molekulių ir klinikinių-patologinių charakteristikų. Nustatyta teigiama koreliacija tarp Wnt signalinio kelio komponento *AXIN2* geno raiškos ir kūno masės (koreliacijos koeficientas 0,31,  $p < 0,05$ ).

8 lentelė. Notch ir Wnt signalinio kelių komponentų koreliacijos vertinimas (lentelėje pateikti tik statistiškai reikšmingai ( $p < 0,05$ ) nuo 0 besiskiriantys koreliacijos koeficientai; baltymai (NOTCH4, HES1, CTNNB1), nekoreliuojantys su visais tirtais komponentais, į lentelę neįtraukti)

	<i>NOTCH1</i> iRNR	NOTCH1 baltymas	<i>NOTCH2</i> iRNR	<i>NOTCH3</i> iRNR	<i>NOTCH4</i> iRNR	<i>JAG1</i> iRNR	<i>JAG2</i> iRNR	<i>DLL1</i> iRNR	<i>HES1</i> iRNR	<i>HEY1</i> iRNR	<i>AXIN2</i> iRNR	<i>CTNNB1</i> iRNR
<i>NOTCH1</i> iRNR			0,75	0,75	0,75	0,75	0,79	0,77	0,77	0,55	0,48	0,40
NOTCH1 baltymas							-0,28		-0,30			
<i>NOTCH2</i> iRNR	0,75			0,76	0,74	0,71	0,64	0,76	0,73	0,51	0,42	0,61
<i>NOTCH3</i> iRNR	0,75		0,76		0,66	0,72	0,66	0,68	0,71	0,50	0,43	0,54
<i>NOTCH4</i> iRNR	0,75		0,74	0,66		0,67	0,65	0,76	0,63	0,48	0,45	0,37
<i>JAG1</i> iRNR	0,75		0,71	0,72	0,67		0,74	0,67	0,73	0,65		0,38
<i>JAG2</i> iRNR	0,79	-0,28	0,64	0,66	0,65	0,74		0,70	0,67	0,65		
<i>DLL1</i> iRNR	0,77		0,76	0,68	0,76	0,67	0,70		0,71	0,58	0,57	0,34
<i>HES1</i> iRNR	0,77	-0,30	0,73	0,71	0,63	0,73	0,67	0,71		0,64	0,32	0,33
<i>HEY1</i> iRNR	0,55		0,51	0,50	0,48	0,65	0,65	0,58	0,64			
<i>AXIN2</i> iRNR	0,48		0,42	0,43	0,45			0,57	0,32			0,30
<i>CTNNB1</i> iRNR	0,40		0,61	0,54	0,37	0,38		0,34	0,33		0,30	

Iš gautų rezultatų išplaukia tokios tarpinės išvados:

- Notch signalinio kelio receptorių (*NOTCH1-4*), ligandų (*JAG1*, *JAG2*, *DLL1*), taikinių (*HES1*, *HEY1*) bei WNT kelio reguliacinio veiksnio *AXIN2* ir transdukcijos veiksnio *CTNNB1* genų raiška gimdos kūno navikiniame audinyje, palyginti su sveiku tos pačios pacientės audiniu, yra sumažėjusi;
- statistiškai reikšmingų tirtų Notch ir Wnt signalinių kelių komponentų raiškos pokyčių, priklausomai nuo ligos stadijos, nenustatyta;
- tirtuose gimdos kūno navikiniuose audiniuose nustatytas statistiškai reikšmingas *NOTCH4* receptoriaus ir *HEY1* taikinio genų raiškos skirtumas tarp pacienčių, sergančių IA ir IB stadijomis – šių genų raiška esant IB stadijai yra mažesnė, nei IA stadijos atveju. Tai patvirtinta taip pat skaičiuojant rezultatus endometrioidinės adenokarcinomos atveju;
- *NOTCH4* receptoriaus baltymo kiekis sergančių IA ir IB ligos stadijomis pacienčių navikuose statistiškai reikšmingai skiriasi – esant IB stadijai kiekis yra mažesnis, palyginti su jo kiekiu esant IA stadijai. Tai patvirtinta ir endometrioidinės adenokarcinomos atveju;
- priklausomai nuo naviko diferenciacijos laipsnio statistiškai reikšmingai skiriasi *HEY1* taikinio ir Wnt kelio komponento *AXIN2* raiška – blogos diferenciacijos navikuose raiška yra mažesnė, palyginti su jų raiška gerai ir vidutiniškai diferencijuotuose navikuose;
- nustatyta tendencija, kad *NOTCH4* receptoriaus geno raiška ir baltymo kiekis bei *DLL1* ligando raiška yra sumažėję vidutinės ir blogos diferenciacijos navikuose, palyginti su geros diferenciacijos navikais;
- nustatyta tendencija, kad *NOTCH2* receptoriaus raiška endometrioidinės adenokarcinomos atveju yra mažesnė nei karcinosarkomos ar serozinės adenokarcinomos atveju;
- nustatyta tendencija, kad *NOTCH1* receptoriaus baltymo kiekis, *JAG1* ir *DLL1* ligandų raiška, esant naviko limfovaskulinei invazijai, yra didesnė, palyginti su jų raiška, kai limfovaskulinė invazija nenustatyta;
- nustatyti statistiškai reikšmingi *NOTCH4* receptoriaus geno raiškos ir *NOTCH4* baltymo kiekio pokyčiai – jei navikas infiltravęs pusę arba daugiau kaip pusę miometriumo, *NOTCH4* receptoriaus geno

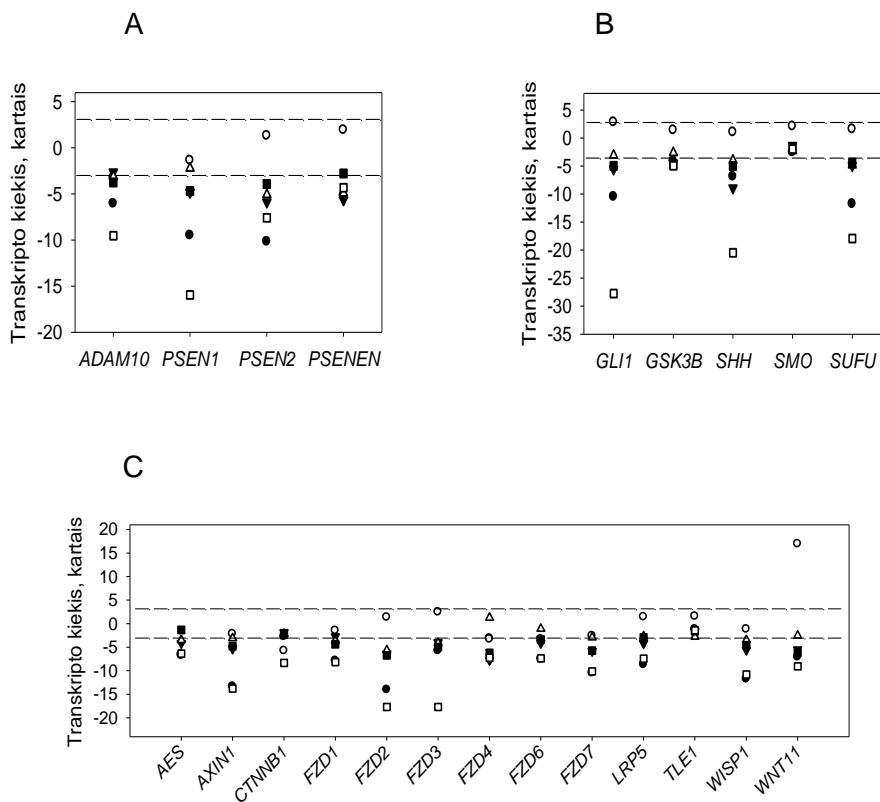
- raiška ir šio receptoriaus baltymo kiekis gimdos kūno audinyje yra mažesni, nei kai navikas infiltruoja mažiau nei pusę miometriumo;
- nustatyta statistiškai reikšminga koreliacija tarp skirtingų Notch signalinio kelio receptorių, tarp receptorių ir ligandų bei tarp Notch ir Wnt signalinių kelių komponentų. Įvertinus koreliaciją tarp klinikinių-patologinių charakteristikų ir tiriamų molekulių, nustatyta teigiama koreliacija tarp Wnt signalinio kelio komponento *AXIN2* geno raiškos ir kūno masės.

#### 4.8. Notch signalinio kelio komponentų genų raiškos pokyčiai navikiniame audinyje, nustatyti panaudojus PGR gardeles

Dešimties pacienčių mėginiai, kuriuose buvo pakankamas navikinio ir sveiko audinio kiekis, analizuoti naudojant žmogaus Notch signalinio kelio genų raiškos analizės gardeles. Pacienčių klinikinės-patologinės charakteristikos pateiktos 10 priede, o gauti rezultatai – 6 priede. Kai kurių genų, dalyvaujančių Notch receptorių brendime, taip pat *WNT* ir *Hedgehog* (*Hh*) signalinių kelių genų raiškos pokyčiai, esant I gimdos kūno vėžio stadijai, pateikti 16 paveiksle. Gauti rezultatai rodo, kad navikiniuose audiniuose sumažėjusi Notch receptoriaus brendime dalyvaujančių genų raiška: *ADAM10* (*ADAM* metalopeptidazės 10 domenas), *PSEN1* (*presenilinas 1*), *PSEN2* (*presenilinas 2*), *PSENEN* (*presenilino stipriklis*) (16A pav.). Taip pat nustatyta, kad sumažėja arba nepakinta *Hh* signalinio kelio komponentų raiška: *SHH* ligando, transkripcijos veiksnio *GLI1* (angl. *GLI family zinc finger 1*), slopiklio *SUFU* (angl. *suppressor of fused homolog*) raiška navikiniame audinyje buvo sumažėjusi, palyginti su sveiku audiniu, o receptoriaus *SMO* (angl. *smoothed, frizzled family receptor*) ir *GSK3B* (angl. *glycogen synthase kinase 3 beta*) raiška liko nepakitusi (16B pav.). Tirtuose gimdos kūno naviko audiniuose buvo nustatyta sumažėjusi šių genų raiška: Wnt signalinio kelio receptorių *FZD1* (angl. *frizzled family receptor 1*), *FZD2*, *FZD3*, *FZD4*, *FZD6*, *FZD7* ir kitų komponentų *AES* (angl. *amino-terminal enhancer of split*), *AXIN1*, *CTNNB1*, *LRP5* (angl. *low density lipoprotein receptor-related protein 5*), *WISP1* (angl. *WNT1 inducible signaling pathway*), *WNT11* (angl. *wingless-type MMTV integration site family, member 11*). *TLE1* (angl. *transducin-like enhancer of split 1*) raiška liko nepakitusi (16C pav.).

Nustatyti minėtų signalinių kelių komponentų genų raiškos skirtumai navikiniame ir sveikame audinyje rodo šių kelių tolesnių tyrimų

aktualumą siekiant identifikuoti naujus molekulinis gimdos kūno vėžio žymenis.



16 pav. Skirtingų tirtų signalinių kelių (Notch signalinio kelio (A), Hh signalinio kelio (B) ir Wnt signalinio kelio (C)) komponentų transkriptų kiekiai. Tuščiaviduriai simboliai – karcinosarkoma, užpildyti simboliai – adenokarcinoma. Raiška buvo laikoma statistiškai reikšmingai pakitusia tada, kai ji sumažėjo ar padidėjo daugiau nei tris kartus (punktyrinė linija)

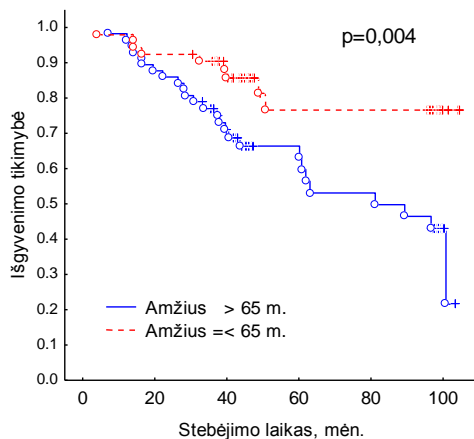
#### 4.9. Pacienčių išgyvenamumas priklausomai nuo klinikinių-patologinių charakteristikų ir Notch signalinio kelio komponentų raiškos

Į tyrimą pacientės buvo įtrauktos ir stebėtos nuo 2010 iki 2016 metų. Stebėjimo laikotarpio pabaigos data – 2019 m. kovo 1 d.

Išanalizavus duomenis, nustatyta, kad tirtoje gimdos kūno vėžiu sergančių grupėje pacienčių, kurioms diagnozės nustatymo metu buvo 65

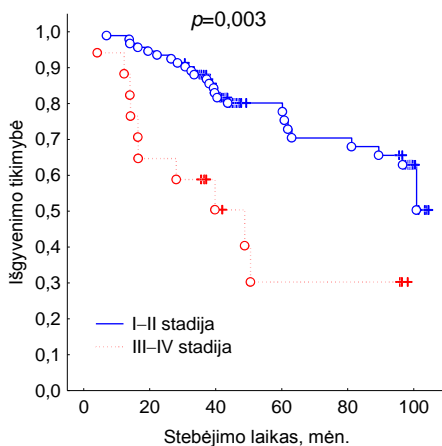


metai ir mažiau, išgyvenamumas yra reikšmingai geresnis nei vyresnių (17 pav.).



17 pav. Gimdos kūno vėžiu sergančių pacientų išgyvenamumas priklausomai nuo amžiaus; o – letalūs atvejai, + cenzūruoti atvejai

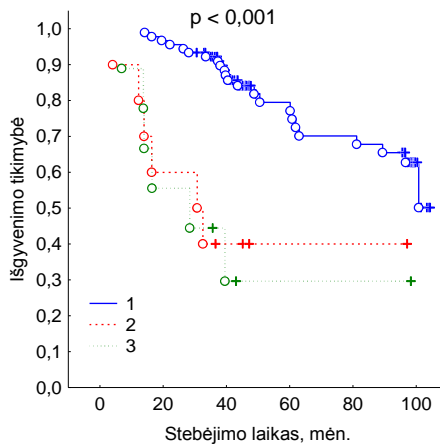
Kaip ir tikėtasi, ligos stadija reikšmingai darė įtaką išgyvenamumui – esant lokaliai išplitusiam arba metastazavusiam gimdos kūno navikui (II–IV ligos stadija), išgyvenamumas blogesnis, nei esant IA–IB stadijai, kai navikas neišplitęs už gimdos kūno ribų (18 pav.).



18 pav. Gimdos kūno vėžiu sergančių pacientų išgyvenamumas priklausomai nuo ligos stadijos; o – letalūs atvejai, + cenzūruoti atvejai

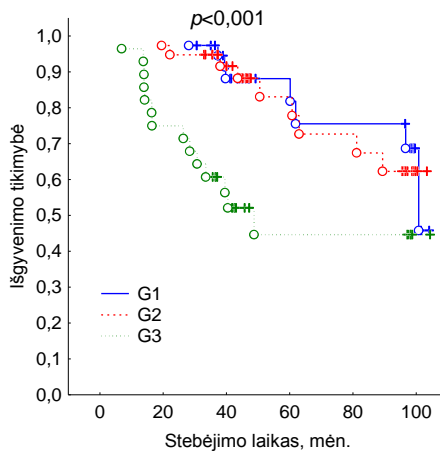
Pacienčių, kurioms histologiškai buvo nustatyta endometrioidinė adenokarcinoma, išgyvenamumas buvo geresnis, nei esant kitoms

histologinēms formoms – karcinosarkomai ir serozinei adenokarcinomai (19 pav.).



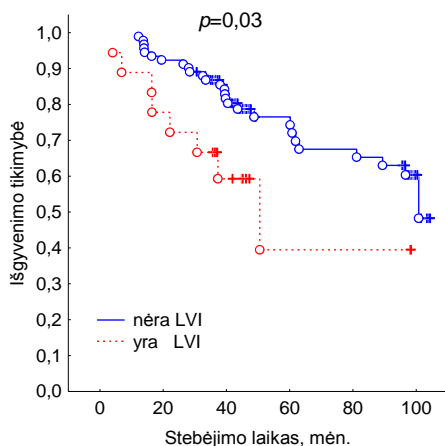
19 pav. Gimdos kūno vēžu sergančių pacientu iřgyvenamumas priklausomai nuo naviko histologinio tipo: 1 – endometrioidinē adenokarcinoma; 2 – karcinosarkoma; 3 – serozinē adenokarcinoma; o – letalūs atvejai, + cenzūruoti atvejai

Naviko diferenciacijas laipsnis buvo reikřmingas iřgyvenamumā lemiantis veiksnys – esant ŗemiausiam naviko diferenciacijas laipsniui (G3) iřgyvenamumo rezultatai blogiausi (20 pav.).



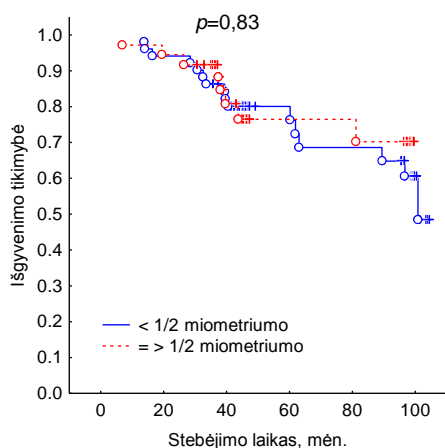
20 pav. Gimdos kūno vēžu sergančių pacientu iřgyvenamumas priklausomai nuo naviko diferenciacijas laipsnio: G1 – gerai diferencijuotas navikas; G2 – vidutiniřkai diferencijuotas navikas; G3 – blogai diferencijuotas navikas; o – letalūs atvejai, + cenzūruoti atvejai

Išgyvenamumas statistiškai reikšmingai priklausė ir nuo naviko limfovaskulinės invazijos – nesant limfovaskulinės invazijos, išgyvenamumo rezultatai buvo geresni, palyginti su pacienčių išgyvenamumu, esant limfovaskulinei invazijai (21 pav.).



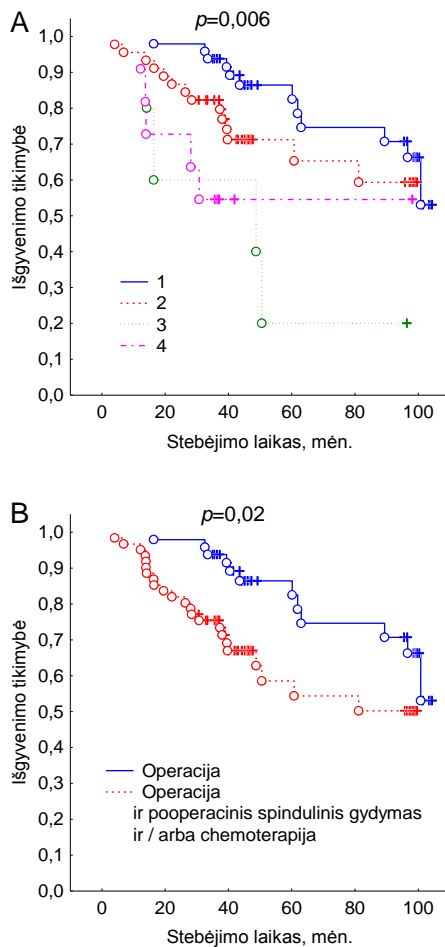
21 pav. Gimdos kūno vėžiu sergančių pacienčių išgyvenamumas priklausomai nuo naviko limfovaskulinės invazijos (LVI); o – letalūs atvejai, + cenzūruoti atvejai

Tirtoje gimdos kūno vėžiu sergančių pacienčių grupėje invazija į miometriumą neturėjo reikšmingos įtakos pacienčių išgyvenamumui (22 pav.).



22 pav. Gimdos kūno vėžių sergančių pacientų išgyvenamumas priklausomai nuo naviko invazijos į miometriumą; o – letalūs atvejai, + cenzūruoti atvejai

Pacienčių, kurioms taikytas tik chirurginis gydymas, išgyvenamumas buvo reikšmingai geresnis, nei tų, kurioms taikytas pooperacinis spindulinis gydymas ir / arba chemoterapija (23 pav.).



23 pav. Gimdos kūno vėžių sergančių pacientų išgyvenamumas priklausomai nuo taikyto gydymo (1 – operacija; 2 – operacija, po to spindulinis gydymas; 3 – operacija, po to chemoterapija; 4 – operacija, po to spindulinė terapija ir chemoterapija); o – letalūs atvejai, + cenzūruoti atvejai

Įvertinus duomenis, nustatyta, kad kūno masės indeksas statistiškai reikšmingai nelėmė pacienčių išgyvenamumo ( $p=0,36$ ).

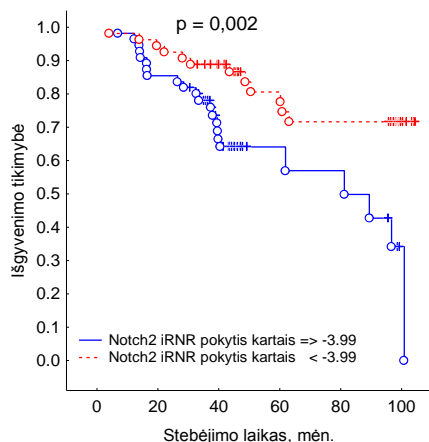
Taigi gautų duomenų analizė parodė, kad, kaip ir tikėtasi, pacienčių, sergančių gimdos kūno vėžiu, išgyvenamumui įtaką daro tokios klinikinės-patologinės charakteristikos, kaip ligos stadija, naviko histologinis tipas, naviko diferenciacijos laipsnis, limfovaskulinė invazija. Nustatyta, jog pacienčių išgyvenamumas neabejotinai priklauso nuo taikyto gydymo – geriausia prognozė yra pacienčių, kurioms taikytas tik chirurginis gydymas, grupėje.

Tyrimo metu įvertinta tirtų Notch signalinio kelio komponentų galima įtaka pacienčių, sergančių gimdos kūno vėžiu, išgyvenamumui (9 lent.).

**9 lentelė. Notch signalinio kelio komponentų įtaka pacienčių, sergančių gimdos kūno vėžiu, išgyvenamumui**

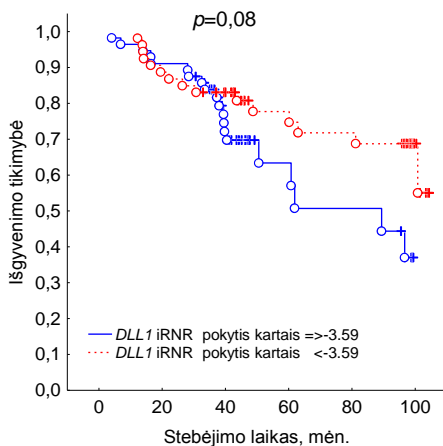
<b>Tirtas Notch signalinio kelio komponentas</b>	<b><i>p</i></b>
<i>NOTCH1</i> receptoriaus genas	0,59
NOTCH1 receptoriaus baltymas	0,23
<i>NOTCH2</i> receptoriaus genas	<b>0,002</b>
<i>NOTCH3</i> receptoriaus genas	0,33
<i>NOTCH4</i> receptoriaus genas	0,64
NOTCH4 receptoriaus baltymas	0,998
<i>JAG1</i> ligando genas	0,66
<i>JAG2</i> ligando genas	0,98
<i>DLL1</i> ligando genas	0,078
<i>HES1</i> taikinio genas	0,556
HES1 taikinio baltymas	0,295
<i>HEY1</i> taikinio genas	0,31

Gautų duomenų analizė parodė, jog yra statistiškai reikšminga sąsaja tarp sergančiųjų gimdos kūno vėžiu išgyvenamumo bei *NOTCH2* receptoriaus geno raiškos (24 pav.). Esant *NOTCH2* geno raiškai didesnei, ligos prognozė yra blogesnė.



24 pav. Gimdos kūno vėžiu sergančių pacientų išgyvenamumas priklausomai nuo *NOTCH2* geno raiškos pokyčio; o – letalūs atvejai, + cenzūruoti atvejai

Taip pat nustatyta tendencija, jog išgyvenamumui gali turėti įtakos ir *DLL1* ligando geno raiškos pokyčiai (25 pav.).



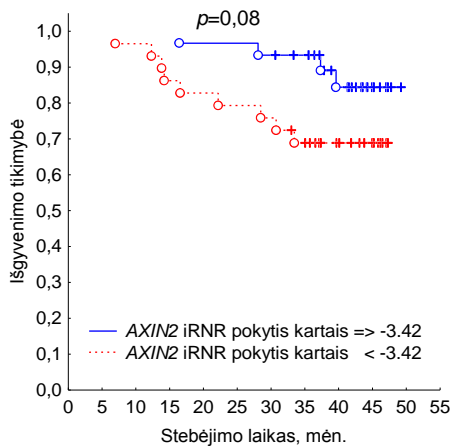
25 pav. Gimdos kūno vėžiu sergančių pacientų išgyvenamumas priklausomai nuo *DLL1* geno raiškos pokyčio; o – letalūs atvejai, + cenzūruoti atvejai

Galima ir glaudžiai su Notch signaliniu keliu susijusio Wnt kelio komponentų svarba pacientų, sergančių gimdos kūno vėžiu, išgyvenamumui. Nustatyta tendencija, kad Wnt kelio komponentas *AXIN2* gali daryti įtaką išgyvenamumui (10 lent. ir 26 pav.). Siekiant patvirtinti

gautus rezultatus, reikalinga didesnė imtis ir / arba ilgesnis pacienčių stebėjimo laikotarpis.

**10 lentelė. Wnt signalinio kelio komponentų įtaka pacienčių, sergančių gimdos kūno vėžiu, išgyvenamumui**

Tirtas Wnt signalinio kelio komponentas	<i>p</i>
<i>AXIN2</i> genas	0,08208
<i>CTNNB1</i> genas	0,81667
CTNNB1 baltymas	0,57615



26 pav. Gimdos kūno vėžiu sergančių pacienčių išgyvenamumas priklausomai nuo *AXIN2* geno raiškos; o – letalūs atvejai, + cenzūruoti atvejai

Tyrimo metu įvertinta, ar Notch ir Wnt signalinių kelių komponentų raiškos pokyčiai daro įtaką pacienčių, sergančių gimdos kūno vėžiu, išgyvenamumui, papildomai skirstant pagal taikyto gydymo tipą, tačiau statistškai reikšmingų pokyčių nenustatyta.

Daugiaveiksniė regresinė analizė atlikta siekiant įvertinti klinikinių-patologinių charakteristikų ir jų sąveikos reikšmę pacienčių išgyvenamumui. Į modelį įtraukti veiksniai, kurie buvo reikšmingi vienaveiksnei analizei: ligos stadija, histologinis tipas, diferenciacijos laipsnis, limfovaskulinė invazija, gydymo metodai, taip pat *NOTCH2* receptoriaus ir *DLL1* ligando genų raiškos pokyčiai.

Daugiaveiksniė Cox regresinė analizė parodė, kad pagrindiniai statistškai reikšmingi veiksniai, lemiantys pacienčių išgyvenamumą, yra

histologinis tipas, ligos stadija ir *NOTCH2* geno raiškos pokyčiai. Kitų veiksnių, atrinktų vienaveiksnių išgyvenamumo analizės metu, koeficientai (Santykinė rizika) *Cox* modelyje nebuvo statistiškai reikšmingai nukrypę nuo 1 (11 lent.).

**11 lentelė. Pacienčių, sergančių gimdos kūno vėžiu, statistiškai reikšmingi daugiaveiksnių analizės rezultatai**

Charakteristikos	<i>p</i>	Santykinė rizika	95,0 proc. PI
<i>NOTCH2</i> raiškos pokytis kartais:			
≥ -3,99	0,004	3,17	1,46–6,89
< -3,99	–	1,00*	–
Naviko histologinis tipas:			
Serozinė adenokarcinoma / karcinosarkoma	< 0,001	4,35	2,03–9,31
Endometrioidinė adenokarcinoma	–	1,00*	–
FIGO stadija:			
III–IV	< 0,001	4,31	1,98–9,38
I–II	–	1,00*	–

\* – palyginamoji grupė; PI – pasikliautinis intervalas;

Iš pateiktų duomenų matyti, kad *NOTCH2* geno raiška kartu su ligos stadija ir naviko histologiniu tipu yra svarbūs prognoziniai veiksniai sergant gimdos kūno vėžiu.



## REZULTATŲ APTARIMAS

Endometriumo ląstelėse vyksta intensyvi Notch signalinio kelio receptorių ir ligandų raiška. Manoma, kad šis kelias svarbus endometriumo kaitos procesams [177]. Žinoma, kad NOTCH1 receptoriaus baltymo kiekis endometriumo proliferacijos stadijoje yra didesnis nei kitų stadijų metu, o menopauzės laikotarpio endometriume, kur yra sumažėjęs liaukų skaičius bei suplonėjusi gleivinė, Notch signalinio kelio baltymų kiekis sumažėja. Šie radiniai leido pasiūlyti teoriją, kad Notch signalinis kelias svarbus endometriumo ląstelių proliferacijai ir formuojantis gimdos kūno vėžiui [25].

Kaip jau minėta apžvelgiant literatūrą, paskelbti duomenys apie Notch signalinio kelio vaidmenį kancerogenezeje nėra vienareikšmiai.

Nustatyta, kad NOTCH4 receptorius dalyvauja endometriumo kaitos procesuose ir yra svarbus kancerogenezei [24]. Taip pat parodyta, kad NOTCH1 receptoriaus ir JAG1 ligando baltymų yra daugiau sekrecijos stadijoje nei proliferacijos, o NOTCH4 receptoriaus – atvirkščiai. Navikinėse ląstelėse stebimas NOTCH1 receptoriaus baltymo kiekio padidėjimas ir NOTCH4 receptoriaus bei JAG1 ligando baltymų kiekio sumažėjimas [25]. Antra vertus, kiti autoriai teigia, kad NOTCH1 ir NOTCH3 receptorių, DLL4 ir JAG1 ligandų baltymų kiekiai yra vienodi tiek endometriumo sekrecijos, tiek proliferacijos stadijose, todėl jie nėra svarbūs ląstelių proliferacijai ir diferenciacijai, tačiau navikinėse ląstelėse nustatytas padidėjęs šių baltymų kiekis [178]. Reikia pažymėti, kad minėti rezultatai gauti audinių imunodažymo metodu, be to, lyginti sveikų ir sergančių asmenų audiniai, o sveikų asmenų grupėje buvo ir jaunesnio amžiaus moterų.

Atliekant šį tyrimą palyginta Notch signalinio kelio komponentų raiška to paties žmogaus gimdos kūno navikinio ir sveiko audinio ląstelėse. Mūsų žiniomis, darbo pradžioje tai buvo pirmieji tokio tipo tyrimai. Pažymėtina, jog beveik visos tyrime dalyvavusios pacientės išgyveno pomenopauzę, todėl menopauzės būklė nebuvo vertinta atliekant statistinę analizę. Didžiąją dalį mėginių (82,6 proc.) sudarė I tipo endometrioidinės adenokarcinomos audiniai. Manoma, kad dėl santykinai nedidelio kitų histologinių tipų (serozinės adenokarcinomos, karcinosarkomos) ir ypač vėlesnių (II–IV) stadijų mėginių skaičiaus nebuvo galimybės statistiškai pagrįsti gautų rezultatų reikšmingumo.

Remiantis mūsų gautais duomenimis nustatyta, kad Notch signalinio kelio komponentų (*NOTCH1–4*, *JAG1*, *JAG2*, *DLL1*, *HES1*, *HEY1*) genų

raiška navikinėse ląstelėse sumažėjo, palyginti su jų raiška tos pačios pacientės sveikame gimdos kūno audinyje.

Lyginami skirtingų histologinių tipų navikų mėginius nustatėme statistiškai reikšmingą *NOTCH4* receptoriaus ir *HEY1* taikinio genų raiškos skirtumą tarp IA ir IB stadijų, t. y. jų raiška IB stadijos gimdos kūno vėžio atveju buvo statistiškai reikšmingai mažesnė nei IA stadijos audiniuose. *NOTCH4* receptoriaus baltymo kiekis IB stadijos atveju taip pat yra mažesnis, nei esant IA stadijai. Tai patvirtinta ir analizuojant endometrioidinės adenokarcinomos audinius atskirai. Gauti duomenys rodo, kad *NOTCH4* ir *HEY1* genų raiška, esant IB stadijai, yra mažesnė nei IA stadijos atveju, t. y. progresuojant ligai *NOTCH4* ir *HEY1* genų raiška yra slopinama. Ženkliai sumažėjusi *NOTCH4* geno raiška, esant IB gimdos kūno vėžio stadijai, leidžia daryti prielaidą, jog šis genas gali būti mutavęs gimdos kūno navikų ląstelėse. *NOTCH1*, *NOTCH2*, *NOTCH3* genų mutacijos nustatytos galvos ir kaklo karcinomos ląstelėse [188, 189].

Įvertinę Notch signalinio kelio komponentų raiškos skirtumus priklausomai nuo naviko diferenciacijos laipsnio, nustatėme, jog blogos diferenciacijos navikuose *HEY1* taikinio geno raiška yra mažesnė, palyginti su jų raiška gerai ir vidutiniškai diferencijuotuose navikuose. Panaši tendencija nustatyta ir tiriant *NOTCH4* receptoriaus bei *DLL1* ligando genų raišką. Gauti rezultatai patvirtina prielaidą, kad Notch signalinis kelias yra svarbus ląstelių diferenciacijai ir dalyvauja kancerogenezeje – minėtų Notch kelio komponentų raiškos sumažėjimas palankus kancerogenezei.

Šio tyrimo metu nustatyta tendencija, jog *NOTCH2* receptoriaus geno raiška endometrioidinės adenokarcinomos atveju yra mažesnė nei karcinosarkomos ar serozinės adenokarcinomos audiniuose. Žinant, kad endometrioidinės adenokarcinomos atveju prognozė yra geresnė nei kitų naviko histologinių tipų atvejais, galima manyti, kad *NOTCH2* geno raiška yra mažiau slopinama blogesnės prognozės navikuose. Siekiant gauti statistiškai reikšmingus duomenis, reikėtų padidinti pacienčių, kurioms diagnozuota karcinosarkoma ir serozinė adenokarcinoma, imtį.

Kitas prognozinis veiksnys – limfovaskulinė invazija – galimai yra susijęs su tokiais Notch signalinio kelio komponentais kaip *JAG1* ir *DLL1* ligandai, tačiau reikalingi tolesni šios krypties tyrimai.

Reikšmingas veiksnys, koreliuojantis su gimdos kūno naviko invazija į miometriumą, yra *NOTCH4* geno raiška ir baltymo kiekis. Gauti rezultatai koreliuoja su auksčiau šiame skyriuje pateiktais duomenimis, kad *NOTCH4* receptoriaus geno raiška ir baltymo kiekis skiriasi tarp IA ir IB stadijas atitinkančių navikinių audinių. Taigi tyrimo rezultatai patvirtina kitų

autorių gautus duomenis, kad Notch signalinis kelias gali būti svarbus formuojantis gimdos kūno vėžiui, ir atskleidžia, kad atitinkamų Notch signalinio kelio komponentų raiška gali lemti tam tikros ligos stadijos vystymąsi.

Tyrimo metu įvertinti ir kai kurių Wnt signalinio kelio, glaudžiai susijusio su Notch signaliniu keliu, komponentų, būtent reguliacinio veiksnio *AXIN2* ir transdukcijos veiksnio *CTNNB1*, raiškos pokyčiai gimdos kūno vėžio atveju. Gautų duomenų analizė parodė, kad *AXIN2* ir *CTNNB1* genų raiška gimdos kūno navikiniame audinyje, palyginti su sveiku tos pačios pacientės audiniu, yra sumažėjusi, kaip ir tirtų Notch signalinio kelio komponentų. Atliekant tyrimą nustatyta, kad statistiškai reikšmingai skiriasi *AXIN2* geno raiška priklausomai nuo naviko diferenciacijos laipsnio – blogos diferenciacijos navikuose raiška yra mažesnė, palyginti su jų raiška gerai ir vidutiniškai diferencijuotuose navikuose. Įvertinus koreliaciją tarp klinikinių-patologinių charakteristikų ir tiriamų molekulių, nustatyta teigiama koreliacija tarp *AXIN2* geno raiškos ir kūno masės. Minėti rezultatai gali paskatinti tolesnius Wnt signalinio kelio komponentų tyrimus.

Mūsų tyrimo metu naudojant PGR gardeles nustatyta, kad su Notch receptorių brendimu susijusių genų (*ADAM10*, *PSEN1*, *PSEN2*, *PSENE1*) raiška navikiniame audinyje yra sumažėjusi, palyginti su sveiku audiniu. Notch signalinio kelio *HES1* ir *HEY1* taikinių genų raiška taip pat sumažėjo. Pastarųjų genų šeimos nariai yra transkripcijos slopikliai ir pirminiai Notch signalinio kelio taikiniai, todėl jų raiškos sumažėjimas atskleidžia, kad Notch signalinis kelias navikiniame audinyje yra slopinamas nuo pat pirmųjų signalinio kelio komponentų.

Tirta ir kitų su Notch signaliniu keliu susijusių Wnt ir Hh kelių kai kurių genų raiška. Minėti signaliniai keliai yra svarbūs embriogenezėje ir jų pokyčiai nustatyti įvairių onkologinių ligų atvejais. Padidėjęs Hh signalinio kelio aktyvumas nustatytas proliferuojančiose endometriumo karcinomos ląstelėse [190]. Mūsų tyrimo, atlikto naudojant PGR gardeles, rezultatai taip pat patvirtina sąsajas tarp signalinių kelių, o nustatyti genų raiškos skirtumai navikiniame ir sveikame audinyje rodo šių kelių tolesnių tyrimų aktualumą siekiant identifikuoti naujus molekulinis gimdos kūno vėžio žymenis.

Vienas iš šio tyrimo tikslų buvo įvertinti Notch signalinio kelio komponentų įtaką sergančiųjų gimdos kūno vėžiu išgyvenamumui. Literatūros duomenų būtent šia tema yra labai nedaug. Viename iš tyrimų nustatyta, jog ligos prognozei įtakos turėjo NOTCH1 ir JAG1 baltymų kiekio pokyčiai [178], kitame minima, jog Notch signalinio kelio DLL3 ligando baltymas gali būti nepriklausomu žymeniu, leidžiančiu numatyti

blogesnį pacienčių, sergančių gimdos kūno vėžiu, išgyvenamumą [179]. Mūsų tyrimo metu DLL3 ligandas nebuvo tiriamas, todėl tokio pobūdžio tyrimas galėtų būti vienas iš ateityje planuojamo darbo aspektų.

Atliekant šį darbą vertinta Notch bei WNT signalinių kelių komponentų reikšmė pacienčių išgyvenamumui. Kartu įvertinta ir klinikinių-patologinių veiksnių įtaka ligos prognozei. Kaip ir tikėtasi, gautų duomenų analizė parodė, kad pacienčių, sergančių gimdos kūno vėžiu, išgyvenamumas priklauso nuo ligos stadijos, naviko histologinio tipo, naviko diferenciacijos laipsnio, limfovaskulinės invazijos. Mūsų tirtoje pacienčių grupėje invazija į miometriumą nebuvo statistiškai reikšmingas veiksnys, lemiantis pacienčių išgyvenamumą. Nustatyta, jog pacienčių išgyvenamumas priklauso ir nuo taikyto gydymo – geriausia prognozė yra pacienčių, kurioms taikytas tik chirurginis gydymas, grupėje. Tai paaiškinama tuo, kad papildomas pooperacinis gydymas (spindulinis gydymas, chemoterapija) skiriamas esant nepalankios prognozės veiksniams.

Ištirus Notch bei Wnt signalinių kelių komponentų įtaką pacienčių išgyvenamumui, nustatyta statistiškai reikšminga sąsaja tarp sergančiųjų gimdos kūno vėžio išgyvenamumo ir *NOTCH2* geno raiškos: kuo *NOTCH2* geno raiška mažiau slopinama navikiniame gimdos kūno audinyje, palyginti su sveiku audiniu, tuo blogesnė yra prognozė. *NOTCH2* geno, kaip prognozinio veiksnio, reikšmė kartu su ligos stadija ir histologiniu tipu patvirtinta atlikus daugiaveiksnią analizę. Silpnoji mūsų disertacinio darbo pusė, kad atliekant tyrimą nebuvo tiriamas *NOTCH2* baltymo kiekis. Tai turėtų būti viena iš prioritetinių tolesnio tyrimo užduočių. Taip pat tirta nedaug serozinės adenokarcinomos ir karcinosarkomos atvejų, todėl negalėjome statistiškai reikšmingai įvertinti, kiek *NOTCH2* raiška priklauso nuo naviko histologinio tipo. Kaip minėta, mūsų tyrimo rezultatai leidžia siūlyti hipotezę, kad Notch signalinis kelias progresuojant gimdos kūno vėžiui vis labiau slopinamas, kita vertus, taip pat pastebėta, kad didesnis *NOTCH2* geno raiškos slopinimas yra susijęs su geresne prognoze. Nors reikia papildomų detalesnių tyrimų siekiant paaiškinti šį fenomeną, tačiau mūsų tyrimo faktai rodo potencialią *NOTCH2* raiškos prognozinę svarbą.

Mūsų tyrimo duomenys taip pat parodė, kad Notch signalinio kelio *DLL1* ligandas bei Wnt kelio komponentas *AXIN2* taip pat gali būti svarbūs pacienčių, sergančių gimdos kūno vėžiu, išgyvenamumui, tačiau galimai dėl nepakankamos pacienčių imties nepavyko įrodyti, kad jie yra statistiškai reikšmingi veiksniai. Todėl ateities tyrimai galėtų patikslinti jų įtaką pacienčių išgyvenamumui.

Literatūroje randama nedaug duomenų apie NOTCH2 baltymą kaip prognozinio veiksnio svarbą sergant vėžiu. Paskelbti duomenys, kad padidėjusi *NOTCH2* geno raiška ir baltymo kiekis susiję su blogesne sergančiųjų plokščialąsteline stemplės karcinoma prognoze [191]. Viename naujausių straipsnių skelbta, kad didelė *NOTCH2* geno raiška statistiškai reikšmingai koreliuoja su blogesniu išgyvenamumu sergančių kiaušidžių vėžiu pacienčių grupėje [192]. 2018 metais paskelbta publikacija, kurioje teigiama, kad NOTCH2 baltymas yra vienas iš nepalankios vėžio prognozės veiksnių, nusakančių endometriumo vėžio prognozę [180]. Taigi mūsų gauti duomenys, kad *NOTCH2* geno raiška yra svarbus veiksnys numatant pacienčių, sergančių gimdos kūno vėžiu, ligos prognozę, yra gana nauji ir patvirtina atliktų tyrimų tiek mokslinę, tiek praktinę reikšmę.

## IŠVADOS

1. Notch signalinis kelias yra slopinamas: šio kelio komponentų raiška gimdos kūno navikiniame audinyje yra mažesnė, palyginti su jų raiška sveikame tos pačios pacientės audinyje.
2. Notch signalinio kelio komponentų raiška yra susijusi su pacienčių, sergančių gimdos kūno vėžiu, klinikinėmis-patologinėmis charakteristikomis:
  - IB stadijos atveju *NOTCH4* raiška iRNR ir baltymo lygiais bei *HEY1* geno raiška yra statistiškai reikšmingai mažesnė, palyginti su jų raiška IA stadijos atveju;
  - *HEY1* geno raiška blogos diferenciacijos navikuose yra statistiškai reikšmingai mažesnė, palyginti su jo raiška vidutiniškai ir gerai diferencijuotuose navikuose;
  - jei navikas yra infiltravęs pusę ar daugiau kaip pusę miometriumo, *NOTCH4* raiška iRNR ir baltymo lygiais yra statistiškai reikšmingai mažesnė, nei tuo atveju, kai navikas infiltravęs mažiau negu pusę miometriumo.
3. Įvertinus sergančiųjų gimdos kūno vėžiu išgyvenamumo rezultatus priklausomai nuo Notch signalinio kelio komponentų raiškos, nustatyta statistiškai reikšminga sąsaja tarp pacienčių išgyvenamumo ir *NOTCH2* geno raiškos slopinimo laipsnio: esant mažiau slopinamai *NOTCH2* geno raiškai navikiniame audinyje, palyginti su sveiku audiniu, prognozė yra blogesnė.
4. Statistiškai reikšmingi nepriklausomi prognoziniai veiksniai yra *NOTCH2* geno raiška, gimdos naviko histologinis tipas ir ligos stadija.

## ATEITIES TYRIMŲ PERSPEKTYVOS

1. Ateityje atliekant tyrimus būtina padidinti pacienčių, sergančių gimdos kūno vėžio II–IV stadijomis, imtį ir praplėsti naviko histologinių tipų spektrą.
2. Kadangi atliekant šį tyrimą nustatyta *NOTCH2* geno raiškos prognozinė reikšmė sergančiųjų gimdos kūno vėžiu išgyvenamumui, tolesnių tyrimų metu tikslinga nustatyti *NOTCH2* baltymo kiekio pokyčius bei įvertinti jo reikšmę kaip cirkuliuojančio žymens.
3. Nustatyta Notch signalinio kelio *DLL1* ligando geno bei glaudžiai susijusio su Notch signaliniu keliu Wnt kelio (abu keliai svarbūs ląstelių diferenciacijai ir proliferacijai) *AXIN2* geno raiškos pokyčių tendencija (matyt, nulėmė nepakankamas analizuotų atvejų skaičius) turėti įtakos sergančiųjų gimdos kūno vėžiu išgyvenamumui skatina tęsti šios krypties tyrimus.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6):394–424.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65(2):87–108.
3. Kitchener HC, Trimble EL. Endometrial cancer state of the science meeting. *Int J Gynecol Cancer.* 2009; 19(1):134–40.
4. Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Bray F, Jemal A. International patterns and trends in endometrial cancer incidence, 1978–2013. *J Natl Cancer Inst.* 2018; 110(4):354–61.
5. Vėžys Lietuvoje 2012 m. Prieiga per internetą: [https://www.nvi.lt/uploads/pdf/Vezio%20registras/Vezys\\_lietuvoje\\_2012.pdf](https://www.nvi.lt/uploads/pdf/Vezio%20registras/Vezys_lietuvoje_2012.pdf) [žr. 2019 10 30].
6. European Cancer Information System (ECIS). Prieiga per internetą: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu> [žr. 2019 10 13].
7. Gordon WR, Arnett KL, Blacklow SC. The molecular logic of NOTCH signaling – a structural and biochemical perspective. *Journal of Cell Science.* 2008; 121:3109–19.
8. Kopan R, Lagans XG. The canonical NOTCH signaling pathway: unfolding the activation mechanism. *Cell.* 2009; 137:216–33.
9. Morgan TH. The theory of the gene. *Am Ant.* 1917; 51:513–44.
10. Lai EC. NOTCH signaling: control of cell communication and cell fate. *Development.* 2004; 131:965–73.
11. Bray SJ. NOTCH signaling: a simple pathway becomes complex. *Nature Rev Mol Cell Biol.* 2006; 7:678–89.
12. Fiuza UM, Arias AM. Cell and molecular biology of NOTCH. *Journal of Endocrinology.* 2007; 94:459–74.
13. Ranganathan P, Weaver KL, Capobianco AJ. NOTCH signaling in solid tumours: a little bit of everything but not all the time. *Nat Rev Cancer.* 2011; 11(5):338–51.
14. Meester JAN, Verstraeten A, Alaerts M, Schepers D, Van Laer L, Loeys BL. Overlapping but distinct roles for NOTCH receptors in human cardiovascular disease. *Clin Genet.* 2019; 95(1):85–94.
15. Leong KG, Karsan A. Recent insights into the role of NOTCH signaling in tumorigenesis. *Blood.* 2006; 107:2223–33.



16. Santagata S, Demichelis F, Riva A, Varambally S, Hofer MD, Kutok JL, et al. JAGGED1 expression is associated with prostate cancer metastasis and recurrence. *Cancer Res.* 2004; 64:6854–7.
17. Yuan X, Zhang M, Wu H, Xu H, Han N, Chu Q, et al. Expression of Notch1 correlates with breast cancer progression and prognosis. *PLoS One.* 2015; 10(6):e0131689. doi: 10.1371/journal.pone.0131689.
18. Wang JW, Wei XL, Dou XW, Huang WH, Du CW, Zhang GJ. The association between Notch4 expression, and clinicopathological characteristics and clinical outcomes in patients with breast cancer. *Oncol Lett.* 2018; 15(6):8749–55.
19. Wang M, Wang J, Wang L, Wu L, Xin X. Notch1 expression correlates with tumor differentiation status in ovarian carcinoma. *Med Oncol.* 2010; 27:1329–35.
20. Doucas H, Mann CD, Sutton CD, Garcea G, Neal CP, Berry DP, et al. Expression of nuclear Notch3 in pancreatic adenocarcinomas is associated with adverse clinical features, and correlates with the expression of STAT3 and phosphorylated Akt. *J Surg Oncol.* 2008; 97:63–8.
21. Chen C, Wang X, Huang S, Wang L, Han L, Yu. Prognostic roles of Notch receptor mRNA expression in human ovarian cancer. *S. Oncotarget.* 2017; 8(20):32731–40.
22. Zou B, Zhou XL, Lai SQ, Liu JC. Notch signaling and non-small cell lung cancer. *Oncol Lett.* 2018; 15(3):3415–21.
23. Pancewicz-Wojtkiewicz J, Eljaszewicz A, Kowalczyk O, Niklinska W, Charkiewicz R, Kozłowski M, et al. Prognostic significance of Notch ligands in patients with non-small cell lung cancer. *Oncol Lett.* 2017; 13(1):506–10.
24. Suzuki T, Aoki D, Susumu N, Udagawa Y, Nozawa S. Imbalanced expression of TAN-1 and human NOTCH4 in endometrial cancers. *Int J Oncol.* 2000; 17:1131–9.
25. Cobellis L, Caprio F, Trabucco E, Mastrogiacomo A, Coppola G, Manente L, et al. The pattern of expression of NOTCH protein members in normal and pathological endometrium. *J Anat.* 2008; 213:464–72.
26. Markowska A, Pawałowska M, Lubin J, Markowska J. Signalling pathways in endometrial cancer. *Contemp Oncol (Pozn).* 2014; 18(3):143–8.
27. Lake RJ. NOTCH signaling: cell fate control and signal integration in development. *Science.* 1999; 284:770–6.

28. Venkatesh V, Nataraj R, Thangaraj GS, Karthikeyan M, Gnanasekaran A, Kaginelli SB, et al. Targeting Notch signalling pathway of cancer stem cells. *Stem Cell Investig.* 2018; 5:5. doi:10.21037/sci.2018.02.02.
29. Lachej N, Dabkevičienė D, Sasnauskienė A, Trimonytė RM, Kanopienė D, Kazbarienė B, Didžiapetrienė J. NOTCH signalinio kelio ir ginekologinių piktybinių navikų sąsaja. *Acta Med Litu.* 2017; 24(1):35–43.
30. Muiño E, Gallego-Fabrega C, Cullell N, Carrera C, Torres N, Krupinski J, et al. Systematic review of cysteine-sparing NOTCH3 missense mutations in patients with clinical suspicion of CADASIL. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(9):1964. doi:10.3390/ijms18091964.
31. Andersson ER, Sandberg R, Lendahl U. NOTCH signaling: simplicity in design, versatility in function. *Development.* 2011; 138:3593–612.
32. Ellisen LW, Bird J, West PC, et al. TAN<sup>?</sup>1, the human homolog of the *Drosophila notch* gene, is broken by chromosomal translocations in T lymphoblastic neoplasms. *Cell.* 1991;66(4):649–61.
33. Allenspach EJ, Maillard I, Asterz JC, Pear W. NOTCH signaling in cancer. *Cancer Biology and Therapy.* 2002; 1(5):466–76.
34. Sjolund J, Manetopoulos Ch, Stockhausen MT, Axelson H. The NOTCH pathway in cancer: Differentiation gone awry. *European Journal of Cancer.* 2005; 41:2620–9.
35. Li L, Tang P, Li S, Qin X, Yang H, Wu C, Liu Y. Notch signaling pathway networks in cancer metastasis: a new target for cancer therapy. *Med Oncol.* 2017;34(10):180. doi: 10.1007/s12032-017-1039-6.
36. Nickoloff BJ, Osborne BA, Miele L. Notch signaling as a therapeutic target in cancer: a new approach to the development of cell fate modifying agents. *Oncogene.* 2003; 22:6598–608.
37. van Limpt V, Chan A, Caron H, Sluis PV, Boon K, Hermus MC, et al. SAGE analysis of neuroblastoma reveals a high expression of the human homologue of the *Drosophila Delta* gene. *Med Pediatr Oncol.* 2000; 35:554–8.
38. Leethanakul C, Patel V, Gillespie J, Pallente M, Ensley JF, Koontongkaew S, et al. Distinct pattern of expression of differentiation and growth-related genes in squamous cell carcinomas of the head and neck revealed by the use of laser capture microdissection and cDNA arrays. *Oncogene.* 2000; 19:3220–4.
39. Sjolund J, Johansson M, Manna S, Norin C, Pietras A, Beckman S, et al. Suppression of renal cell carcinoma growth by inhibition of Notch signalling in vitro and in vivo. *J Clin Invest.* 2008; 118:217–28.

40. Rae FK, Stephenson SA, Nicol DL, Clements JA. Novel association of a diverse range of genes with renal cell carcinoma as identified by differential display. *Int J Cancer*. 2000; 88:726–32.
41. Cuevas IC, Slocum AL, Jun P, Costello JF, Bollen AW, Riggins GJ, et al. Meningioma transcript profiles reveal deregulated Notch signaling pathway. *Cancer Res*. 2005; 65:5070–5.
42. Purow BW, Haque RM, Noel MW, Su Q, Burdick MJ, Lee J, et al. Expression of Notch-1 and its ligands, Delta-like-1 and Jagged-1, is critical for glioma cell survival and proliferation. *Cancer Res*. 2005; 65:2353–63.
43. Sriuranpong V, Borges MW, Ravi RK, Arnold DR, Nelkin BD, Baylin SB, et al. Notch signaling induces cell cycle arrest in small cell lung cancer cells. *Cancer Res*. 2001; 61:3200–5.
44. Chen Y, De Marco MA, Graziani I, Gazdar AF, Strack PR, Miele L, et al. Oxygen concentration determines the biological effects of NOTCH-1 signaling in adenocarcinoma of the lung. *Cancer Res*. 2007; 67:7954–9.
45. Miyamoto Y, Maitra A, Ghosh B, Zechner U, Argani P, Iacobuzio-Donahue CA, et al. Notch mediates TGF alpha-induced changes in epithelial differentiation during pancreatic tumorigenesis. *Cancer Cell*. 2003; 3:565–76.
46. Mullendore ME, Koorstra JB, Li YM, Offerhaus GJ, Fan X, Henderson CM, et al. Ligand-dependent Notch signaling is involved in tumor initiation and tumor maintenance in pancreatic cancer. *Clinical Cancer Research*. 2009; 15:2291–301.
47. Ma YC, Shi C, Zhang YN, Wang LG, Liu H, Jia HT, et al. The tyrosine kinase c-Src directly mediates growth factor-induced Notch-1 and Furin interaction and Notch-1 activation in pancreatic cancer cells. *PLoS ONE*. 2012; 7(3):e33414.
48. Zhang Y, Li B, Ji ZZ, Zheng PS. Notch1 regulates the growth of human colon cancers. *Cancer*. 2010; 116(22):5207–18.
49. Meng RD, Shelton CC, Li Y, Qin L, Daniel Notterman, Paty PhB, et al.  $\gamma$ -Secretase inhibitors abrogate oxaliplatin-induced activation of the Notch-1 signaling pathway in colon cancer cells resulting in enhanced chemosensitivity. *Cancer Res*. 2009; 69(2):573–82.
50. Reedijk M, Odorcic S, Zhang H, Chetty R, Tennert C, Dickson BC, et al. Activation of Notch signaling in human colon adenocarcinoma. *International Journal of Oncology*. 2008; 33:1223–9.
51. Balint K, Xiao M, Pinnix CC, Soma A, Veres I, Juhasz I, et al. Activation of Notch1 signaling is required for b-catenin-mediated

- human primary melanoma progression. *J Clin Invest*. 2005; 115:3166–76.
52. Hoek K, Rimm DL, Williams KR, Zhao H, Ariyan S, Lin A, et al. Expression profiling reveals novel pathways in the transformation of melanocytes to melanomas. *Cancer Res*. 2004; 64:5270–82.
  53. Fan X, Mikolaenko I, Elhassan I, Ni X, Wang Y, Ball D, et al. Notch1 and notch2 have opposite effects on embryonal brain tumor growth. *Cancer Res*. 2004; 64:7787–93.
  54. Konishi J, Yi F, Chen X, Vo H, Carbone DP, Dang TP. Notch3 cooperates with the EGFR pathway to modulate apoptosis through the induction of bim. *Oncogene*. 2010; 29(4):589–96.
  55. Croquelois A, Blindenbacher A, Terracciano L, Wang X, Langer I, Radtke F, et al. Inducible inactivation of Notch1 causes nodular regenerative hyperplasia in mice. *Hepatology*. 2005; 41:487–96.
  56. Viatour P, Ehmer U, Saddic LA, Dorrell C, Andersen JB, Lin C, et al. Notch signaling inhibits hepatocellular carcinoma following inactivation of the RB pathway. *J Exp Med*. 2011; 208(10):1963–76.
  57. Shou J, Ross S, Koeppen H, de Sauvage FJ, Gao WQ. Dynamics of notch expression during murine prostate development and tumorigenesis. *Cancer Res*. 2001; 61:7291–7.
  58. Gupta A, Wang Y, Browne C, Kim S, Case T, Paul M, et al. Neuroendocrine differentiation in the 12T-10 transgenic prostate mouse model mimics endocrine differentiation of pancreatic beta cells. *Prostate*. 2008; 68(1):50–60.
  59. Kunnimalaiyaan M, Chen H. Tumor suppressor role of Notch-1 signalling in neuroendocrine tumors. *Oncologist*. 2007; 12:535–42.
  60. Kunnimalaiyaan M, Traeger K, Chen H. Conservation of the Notch1 signalling pathway in gastrointestinal carcinoid cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005; 289:G636–G642.
  61. Kunnimalaiyaan M, Vaccaro AM, Ndiaye MA, Chen H. Overexpression of the NOTCH1 intracellular domain inhibits cell proliferation and alters the neuroendocrine phenotype of medullary thyroid cancer cells. *J Biol Chem*. 2006; 281: 39819–30.
  62. Wu F, Stutzman A, Mo YY. Notch signaling and its role in breast cancer. *Front Biosci*. 2007; 12:4370–83.
  63. Parr C, Watkins G, Jiang WG. The possible correlation of Notch-1 and Notch-2 with clinical outcome and tumour clinicopathological parameters in human breast cancer. *Int J Mol Med*. 2004; 14(5):779–86.

64. Wang Z, Li Y, Banerjee S, Sarkar FH. Exploitation of the NOTCH signaling pathway as a novel target for cancer therapy. *Anticancer Res.* 2008; 28(6A):3621–30.
65. Yuan X, Wu H, Xu H, Xiong H, Chu Q, Yu S, et al. Notch signaling: an emerging therapeutic target for cancer treatment. *Cancer Lett.* 2015; 369(1):20–7.
66. Wang Z, Li Y, Ahmad A, Azmi AS, Banerjee S, Kong D, et al. Targeting NOTCH signaling pathway to overcome drug resistance for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta.* 2010; 1806(2):258–67.
67. Zagouras P, Stifani S, Blaumueller CM, Carcangiu ML, Artavanis-Tsakonas S. Alterations in NOTCH signaling in neoplastic lesions of the human cervix. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995; 92:6414–8.
68. Talora C, Sgroi DC, Crum CP, Dotto GP. Specific down-regulation of NOTCH1 signaling in cervical cancer cells is required for sustained HPV-E6/E7 expression and late steps of malignant transformation. *Genes Dev.* 2002; 16:2252–63.
69. Franko-Tobin LG, Mackey LV, Huang W, Song X, Jin B, Luo J, et al. NOTCH1-mediated tumor suppression in cervical cancer with the involvement of SST signaling and its application in enhanced SSTR-targeted therapeutics. *Oncologist.* 2012; 17:220–32.
70. Gray GE, Mann RS, Mitsiadis E, Henrique D, Carcangiu ML, Banks A, et al. Human ligands of the NOTCH receptor. *Am J Pathol.* 1999; 154:785–94.
71. Yousif NG, Sadiq AM, Yousif MG, Al-Mudhafar RH, Al-Baghdadi JJ, Hadi N. NOTCH1 ligand signaling pathway activated in cervical cancer: poor prognosis with high-level JAG1/NOTCH1. *Arch Gynecol Obstet.* 2015; 292(4):899–904.
72. Yeasmin Sh, Nakayama K, Rahman MT, Rahman M, Ishikawa M, Iida K, et al. Expression of nuclear NOTCH3 in cervical squamous cell carcinomas and its association with adverse clinical outcomes. *Gynecologic Oncology.* 2010; 117:409–16.
73. Jung SG, Kwon YD, Song JA, Back MJ, Lee SY, Lee C, et al. Prognostic significance of NOTCH 3 gene expression in ovarian serous carcinoma. *Cancer Sci.* 2010; 101(9):1977–83.
74. Groeneweg JW, Foster R, Growdon WB, Verheijen RHM, Rueda BR. NOTCH signaling in serous ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2014; 7:95.
75. Minicozzi P, Otter R, Primic-Žakelj M, Francisci S. Survival of cancer patients in Europe, 1999–2007: The EURO CARE-5 Study. *European Journal of Cancer.* 2015; 51(15):2099–68.

76. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61:69–90.
77. Bray F, Loos AH, Oostindier M, Weiderpass E. Geographic and temporal variations in cancer of the corpus uteri: incidence and mortality in pre- and postmenopausal women in Europe. *Int J Cancer.* 2005; 117:123–31.
78. Weiss NS, Szekely DR, Austin DF. Increasing incidence of endometrial cancer in the United States. *N Engl J Med.* 1976; 294:1259–62.
79. Lupulescu A. Estrogen use and cancer incidence: a review. *Cancer Invest.* 1995; 13:287–95.
80. Ito K, Utsunomiya H, Yaegashi N, Sasano H. Biological roles of estrogen and progesterone in human endometrial carcinoma - new developments in potential endocrine therapy for endometrial cancer. *Endocr J.* 2007; 54:667–79.
81. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2001; 344:276–85.
82. Cramer DW. The epidemiology of endometrial and ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012; 26:1–12.
83. Fujimoto J, Toyoki H, Jahan I, Alam SM, Sakaguchi H, Sato E, et al. Sex steroid dependent angiogenesis in uterine endometrial cancers. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005; 93:161–5.
84. Di Cristofano A, Ellenson LH. Endometrial carcinoma. *Annu Rev Pathol.* 2007; 2:57–85.
85. Song J, Rutherford T, Naftolin F, Brown S, Mor G. Hormonal regulation of apoptosis and the Fas and Fas ligand system in human endometrial cells. *Mol Hum Reprod.* 2002; 8:447–55.
86. Lewis Wambi JS, Jordan VC. Estrogen regulation of apoptosis: how can one hormone stimulate and inhibit? *Breast Cancer Res.* 2009; 11:206.
87. Graham JD, Clarke CL. Physiological action of progesterone in target tissues. *Endocr Rev.* 1997; 18:502–19.
88. Hanekamp EE, Gielen SC, van Oosterhoud SA, Burger CW, Grootegoed JA, Huikeshoven FJ, et al. Progesterone receptors in endometrial cancer invasion and metastasis: development of a mouse model. *Steroids.* 2003; 68:795–800.
89. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergström R, Lindgren A, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91:1131–7.

90. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1995; 85:304–13.
91. Viswanathan AN, Feskanich D, De Vivo I, Hunter DJ, Barbieri RL, Rosner B, et al. Smoking and the risk of endometrial cancer: results from the Nurses' Health Study. *Int J Cancer.* 2005; 114:996–1001.
92. Karageorgi S, Hankinson SE, Kraft P, De Vivo I. Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the nurses' health study cohort 1976-2004. *Int J Cancer.* 2009; 126:208–16.
93. Gizzo S, Di Gangi S, Bertocco A, Noventa M, Fagherazzi S, Ancona E, et al. Levonorgestrel intrauterine system in adjuvant tamoxifen treatment: balance of breast risks and endometrial benefits--systematic review of literature. *Reprod Sci.* 2014; 21(4):423–31.
94. van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JW, Kiemeny LA, Gimbrère CH, Otter R, et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *The Lancet.* 1994; 3439(8895):448–52.
95. Tretli S, Magnus K. Height and weight in relation to uterine corpus cancer morbidity and mortality. A follow-up study of 570,000 women in Norway. *Int J Cancer.* 1990; 46(2):165–72.
96. Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer.* 2003; 104(6):669–76.
97. Jonsson F, Wolk A, Pedersen NL, Lichtenstein P, Terry P, Ahlbom A, et al. Obesity and hormone-dependent tumors: cohort and co-twin control studies based on the Swedish Twin Registry. *Int J Cancer.* 2003; 106(4):594–9.
98. Friedenreich C, Cust A, Lahmann PH, Steindorf K, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, et al. Anthropometric factors and risk of endometrial cancer: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Causes Control.* 2007; 18(4):399–413.
99. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ.* 2007; 335(7630):1134.
100. La Vecchia C, Parazzini F, Negri E, Fasoli M, Gentile A, Franceschi S. Anthropometric indicators of endometrial cancer risk. *Eur J Cancer.* 1991; 27(4):487–90.

101. Levi F, La VC, Negri E, Parazzini F, Franceschi S. Body mass at different ages and subsequent endometrial cancer risk. *Int J Cancer*. 1992; 50(4):567–71.
102. Swanson CA, Potischman N, Wilbanks GD, Twiggs LB, Mortel R, Berman ML, et al. Relation of endometrial cancer risk to past and contemporary body size and body fat distribution. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1993; 2(4):321–7.
103. Goodman MT, Hankin JH, Wilkens LR, Lyu LC, McDuffie K, Liu LQ, et al. Diet, body size, physical activity, and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res*. 1997; 57(22):5077–85.
104. Weiderpass E, Persson I, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Baron JA. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes Control*. 2000; 11(2):185–92.
105. Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands cohort study. *Int J Gynecol Cancer*. 2006; 16(2):492.
106. Trentham-Dietz A, Nichols HB, Hampton JM, Newcomb PA. Weight change and risk of endometrial cancer. *Int J Epidemiol*. 2006; 35(1):151–8.
107. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet*. 2005; 366:491–505.
108. Webb PM. Obesity and gynecologic cancer etiology and survival. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013. doi: 10.1200/EdBook\_AM.2013.33.e222.
109. Kvale G, Heuch I, Ursin G. Reproductive factors and risk of cancer of the uterine corpus: a prospective study. *Cancer Res*. 1988; 48(21):6217–21.
110. McPherson CP, Sellers TA, Potter JD, Bostick RM, Folsom AR. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol*. 1996; 143(12):1195–202.
111. Wernli KJ, Ray RM, Gao DL, De Roos AJ, Checkoway H, Thomas DB. Menstrual and reproductive factors in relation to risk of endometrial cancer in Chinese women. *Cancer Causes Control*. 2006; 17(7):949–55.
112. Bjorge T, Engeland A, Tretli S, Weiderpass E. Body size in relation to cancer of the uterine corpus in 1 million Norwegian women. *Int J Cancer*. 2007; 120:378–83.



113. Weiderpass E, Gridley G, Persson I, Nyren O, Ekblom A, Adami HO. Risk of endometrial and breast cancer in patients with diabetes mellitus. *Int J Cancer*. 1997; 71:360–3.
114. Onkologinekoologijos vadovas. Čigriejienė VM, Juozaitytė E, Kajėnas S, Inčiūra A, Vaidotienė L, Vaitkienė D. Kaunas: 2003; 166 p.
115. Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol*. 1983; 61(4):403–7.
116. Lucenteforte E, Bosetti C, Talamini R, Montella M, Zucchetto A, Pelucchi C, et al. Diabetes and endometrial cancer: Effect modification by body weight, physical activity and hypertension. *Br J Cancer*. 2007; 97(7):995–8.
117. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, Wyllie AH, Sharp L, Burn J, et al. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet*. 1997; 6(1):105–10.
118. Holman LL, Lu KH. Genetic risk and gynecologic cancers. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012; 26:13–29.
119. Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL, Krush AJ. Hereditary factors in cancer. Study of two large Midwestern kindreds. *Arch Intern Med*. 1966; 117:206–12.
120. Lynch HT, Krush AJ. Cancer family „G” revisited: 1895-1970. *Cancer*. 1971; 27:1505–11.
121. Boks DE, Trujillo AP, Voogd AC, Morreau H, Kenter GG, Vasen HF. Survival analysis of endometrial carcinoma associated with Hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2002; 102:198–200.
122. Farooq A, Walker LJ, Bowling J, Audisio RA. Cowden syndrome. *Cancer Treat Rev*. 2010; 36:577–83.
123. Banno K, Kisu I, Yanokura M, Masuda K, Ueki A, Kobayashi Y, et al. Epigenetics and genetics in endometrial cancer: new carcinogenic mechanisms and relationship with clinical practice. *Epigenomics*. 2012; 4:147–62.
124. Salem OS, Steck WD. Cowden's disease (multiple hamartoma and neoplasia syndrome). A case report and review of the English literature. *J Am Acad Dermatol*. 1983; 8:686–96.
125. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, et al. Peutz -Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*. 2010; 59:975–86.
126. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. 2000; 119:1447–53.

127. John EM, Koo J, Horn Ross PL. Lifetime physical activity and risk of endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19:1276–83.
128. Friedenreich CM, Cook LS, Magliocco AM, Duggan MA, Courneya KS. Case control study of lifetime total physical activity and endometrial cancer risk. *Cancer Causes Control.* 2010; 21:1105–16.
129. Arem H, Irwin ML, Zhou Y, Lu L, Risch H, Yu H. Physical activity and endometrial cancer in a population based case control study. *Cancer Causes Control.* 2011; 22:219–26.
130. Kaufman DW, Shapiro S, Slone D, Rosenberg L, Miettinen OS, Stolley PD, et al: Decreased risk of endometrial cancer among oral contraceptive users. *N Engl J Med.* 1980; 303:1045–7.
131. Austin H, Drews C, Partridge EE. A case-control study of endometrial cancer in relation to cigarette smoking, serum estrogen levels, and alcohol use. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169(5):1086–91.
132. Brinton LA, Barrett RJ, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Wilbanks GD. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer. *Am J Epidemiol.* 1993; 137(3):281–91.
133. Weiderpass E, Baron JA. Cigarette smoking, alcohol consumption, and endometrial cancer risk: a population-based study in Sweden. *Cancer Causes Control.* 2001;12(3):239–47.
134. Terry PD, Rohan TE, Franceschi S, Weiderpass E. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer. *Lancet Oncol.* 2002; 3:470–80.
135. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983; 15:10–7.
136. Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, Siiteri P, Dorgan JF, Swanson CA, et al. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88:1127–35.
137. Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM, Kurman RJ. Comparison of estrogen and progesterone receptor, Ki67, and p53 immunoreactivity in uterine endometrioid carcinoma and endometrioid carcinoma with squamous, mucinous, secretory, and ciliated cell differentiation. *Hum Pathol.* 1998; 29:924–31.
138. Banno K, Yanokura M, Iida M, Masuda K, Aoki D. Carcinogenic mechanisms of endometrial cancer: involvement of genetics and epigenetics. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014; 40(8):1957–67.
139. Sherman ME, Bur ME, Kurman RJ. p53 in endometrial cancer and its putative precursors: evidence for diverse pathways of tumorigenesis. *Hum Pathol.* 1995; 26:1268–74.

140. Ambros RA, Sherman ME, Zahn CM, Bitterman P, Kurman RJ. Endometrial intraepithelial carcinoma: a distinctive lesion specifically associated with tumors displaying serous differentiation. *Hum Pathol.* 1995; 26:1260–7.
141. Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM, Kurman RJ. Clear cell carcinoma of the endometrium is characterized by a distinctive profile of p53, Ki-67, estrogen, and progesterone receptor expression. *Hum Pathol.* 1998; 29:551–8.
142. Liu FS. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2007; 46(1):26–32.
143. Salvesen HB, Haldorsen IS, Trovik J. Markers for individualised therapy in endometrial carcinoma. *Lancet Oncol.* 2012; 13:e353–61.
144. Engelsen IB, Akslen LA, Salvesen HB. Biologic markers in endometrial cancer treatment. *APMIS acta Pathol Microbiol Immunol Scand.* 2009; 117:693–707.
145. Dedes KJ, Wetterskog D, Ashworth A, Kaye SB, Reis-Filho JS. Emerging therapeutic targets in endometrial cancer. *Nat Rev. Clin Oncol* 2011; 8:261–71.
146. Ma X, Ma ChX, Wang J. Endometrial Carcinogenesis and Molecular Signaling Pathways. *American Journal of Molecular Biology.* 2014; 4:134–49.
147. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol.* 2014; 15(7):e268–78.
148. Werner HM, Trovik J, Marcickiewicz J, Tingulstad S, Staff AC, Engh ME, et al. A discordant histological risk classification in preoperative and operative biopsy in endometrial cancer is reflected in metastatic risk and prognosis. *Eur J Cancer.* 2013; 49(3):625–32.
149. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, et al. Endometrial cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2013; 24 (6):vi33–vi38.
150. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Prieiga per internetą: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf) [žr. 2019 04 05].
151. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer. *Ann Oncol.* 2016; 27:16–41.
152. Akušerijos ir ginekologijos praktikos vadovas. Drąsutienė G, Ališauskas J, Arlauskienė A, Benušienė E, Bumbulienė Ž,

- Daunoravičius R ir kt. Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla, 2008. 542 p.
153. Benedetti PP, Basile S, Maneschi F, Alberto LA, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100(23):1707–16.
  154. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet.* 2009; 373(9658):125–36.
  155. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet.* 2010; 375(9721):1165–72.
  156. Wright JD, Huang Y, Burke WM, Tergas AI, Hou JY, Hu JC, et al. Influence of lymphadenectomy on survival for early-stage endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2016;127(1):109–18.
  157. Kong TW, Chang SJ, Paek J, Lee Y, Chun M, Ryu HS. Risk group criteria for tailoring adjuvant treatment in patients with endometrial cancer: a validation study of the Gynecologic Oncology Group criteria. *J Gynecol Oncol.* 2015;26(1):32–9.
  158. Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet.* 2009; 373(9658):137–46.
  159. Lin LL, Mutch DG, Rader JS, Powell MA, Grigsby PW. External radiotherapy versus vaginal brachytherapy for patients with intermediate risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2007; 106(1):215–20.
  160. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma.* *Lancet.* 2000; 355(9213):1404–11.
  161. Patel N, Hegarty SE, Cantrell LA, Mishra MV, Showalter TN. Evaluation of brachytherapy and external beam radiation therapy for early stage, node-negative uterine carcinosarcoma. *Brachytherapy.* 2015; 14(5):606–12.

162. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104:1625–34.
163. Bie Y, Zhang Z, Wang X. Adjuvant chemo-radiotherapy in the „sandwich” method for high risk endometrial cancer--a review of literature. *BMC Womens Health.* 2015; 15:50.
164. Sorbe B. Predictive and prognostic factors in definition of risk groups in endometrial carcinoma. *ISRN Obstet Gynecol.* 2012; 2012:325790.
165. Huijgens AN, Mertens HJ. Factors predicting recurrent endometrial cancer. *Facts Views Vis Obgyn.* 2013; 5(3):179–86.
166. Bosse T, Nout RA, Stelloo E, Dreef E, Nijman HW, Jürgenliemk-Schulz IM, et al. L1 cell adhesion molecule is a strong predictor for distant recurrence and overall survival in early stage endometrial cancer: Pooled PORTEC trial results. *Eur J Cancer.* 2014; 50(15):2602–10.
167. Kato M, Takano M, Miyamoto M, Sasaki N, Goto T, Tsuda H, Furuya K. DNA mismatch repair-related protein loss as a prognostic factor in endometrial cancers. *J Gynecol Oncol.* 2015;26(1):40–5.
168. Stavropoulos A, Varras M, Vasilakaki T, Varra V, Tsavari A, Varra, F, et al. Expression of p53 and PTEN in human primary endometrial carcinomas: Clinicopathological and immunohistochemical analysis and study of their concomitant expression. *Oncology Letters.* 2019; 17:4575–89.
169. Matias-Guiu X, Prat J. Molecular pathology of endometrial carcinoma. *Histopathology.* 2013; 62:111–23.
170. Mackay HJ, Gallinger S, Tsao MS, McLachlin CM, Tu D, Keiser K, et al. Prognostic value of microsatellite instability (MSI) and PTEN expression in women with endometrial cancer: results from studies of the NCIC Clinical Trials Group (NCIC CTG). *Eur J Cancer.* 2010; 46:1365–73.
171. Zhai H, Karaayvaz M, Dong P, Sakuragi N, Ju J. Prognostic significance of miR-194 in endometrial cancer. *Biomark Res.* 2013; 1:12.
172. Oza AM, Elit L, Tsao MS, Kamel-Reid S, Biagi J, Provencher DM, et al. Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer: a trial of the NCIC Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 2011; 29(24):3278–85.

173. Biomarkers Definitions Working G. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 69(3):89–95.
174. Duong LM, Wilson RJ, Ajani UA, Singh SD, Ehemann CR. Trends in endometrial cancer incidence rates in the United States, 1999-2006. *J Womens Health.* 2011; 20(8):1157–63.
175. Trovik J, Mauland KK, Werner HM, Wik E, Helland H, Salvesen HB. Improved survival related to changes in endometrial cancer treatment, a 30-year population based perspective. *Gynecol Oncol.* 2012; 125(2):381–7.
176. Mikhailik A, Mazella J, Liang S, Tseng L. NOTCH ligand-dependent gene expression in human endometrial stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009; 388:479–82.
177. Mitsuhashi Y, Horiuchi A, Miyamoto T, Kashima H, Suzuki A, Shiozawa T. Prognostic significance of NOTCH signalling molecules and their involvement in the invasiveness of endometrial carcinoma cells. *Histopathology.* 2012; 60:826–37.
178. Groeneweg JW, Hall TR, Zhang L, Kim M, Byron VF, Tambouret R, et al. Inhibition of gamma-secretase activity impedes uterine serous carcinoma growth in a human xenograft model. *Gynecol Oncol.* 2014; 133(3):607–15.
179. Wang J, Zhang K, Liu Z, Wang T, Shi F, Zhang Y, Su J, Jia Y. Upregulated delta-like protein 3 expression is a diagnostic and prognostic marker in endometrial cancer: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(51):e13442.
180. Polychronidou G, Kotoula V, Manousou K, Kostopoulos I, Karayannopoulou G, Vrettou E, et al. Mismatch repair deficiency and aberrations in the Notch and Hedgehog pathways are of prognostic value in patients with endometrial cancer. *PLoS One.* 2018;13(12):e0208221. doi: 10.1371/journal.pone.0208221.
181. Soni H, Matthews AT, Pallikkuth S, Gangaraju R, Adebisi AJ.  $\gamma$ -secretase inhibitor DAPT mitigates cisplatin-induced acute kidney injury by suppressing Notch1 signaling. *Cell Mol Med.* 2019; 23(1):260–70.
182. Groth C, Fortini ME. Therapeutic approaches to modulating Notch signaling: current challenges and future prospects. *Semin Cell Dev Biol.* 2012; 23(4):465–72.
183. Yin L, Velazquez OC, Liu ZJ. Notch signaling: Emerging molecular targets for cancer therapy. *Biochem Pharmacol.* 2010; 80:690–701.

184. Wu Y, Cain-Hom C, Choy L, Hagenbeek TJ, de Leon GP, Chen Y, et al. Therapeutic antibody targeting of individual Notch receptors. *Nature*. 2010; 464(7291):1052–7.
185. Moellering RE, Cornejo M, Davis TN, Del Bianco C, Aster JC, Blacklow SC, et al. Direct inhibition of the NOTCH transcription factor complex. *Nature*. 2009; 462(7270):182–8.
186. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Prieiga per internetą: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01198184> [žr. 2019 10 25].
187. WHO Regional Office for Europe. Prieiga per internetą: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> [žr. 2019 10 13].
188. Agrawal N, Frederick MJ, Pickering CR, Bettegowda C, Chang K, Li RJ, et al. Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. *Science*. 2011; 333:1154–7.
189. Stransky N, Egloff AM, Tward AD, Kostic AD, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science*. 2011; 333:1157–60.
190. Hecht JL, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol*. 2006; 24:4783–91.
191. Wang C, Li Q, Liu F, Liu F, Chen X, Liu B, et al. Notch2 as a promising prognostic biomarker for oesophageal squamous cell carcinoma. *Sci Rep*. 2016; 6:25722. doi: 10.1038/srep25722.
192. Chen C, Wang X, Huang S, Wang L, Han L, Yu S. Prognostic roles of Notch receptor mRNA expression in human ovarian cancer. *Oncotarget*. 2017; 8(20):32731–40.

## PUBLIKACIJOS IR PRANEŠIMAI

### Straipsniai disertacijos tema

1. Jonušienė V, Bielskienė K, **Lachej N**, Kazbarienė B, Mickė I, Didžiapetrienė J. Notch signalinis kelias ir jo įtaka ląstelės likimui. *Laboratorinė medicina*. 2011; 13(4):199–204.
2. **Lachej N**, Didžiapetrienė J, Kazbarienė B, Kanopienė D, Jonušienė V. Association between Notch signaling pathway and cancer. *Acta Medica Lituanica*. 2012; 19(4):427–37.
3. Jonusiene V, Sasnauskiene A, **Lachej N**, Kanopiene D, Dabkeviciene D, Sasnauskiene S, Kazbariene B, Didziapetriene J. Down-regulated expression of Notch signaling molecules in human endometrial cancer. *Med Oncol*. 2013; 30(1):438.
4. **Lachej N**, Dabkevičienė D, Sasnauskienė A, Trimonytė RM, Kanopienė D, Kazbarienė B, Didžiapetrienė J. NOTCH signalinio kelio ir ginekologinių piktybinių navikų sąsaja. *Acta Medica Lituanica*. 2017; 24(1):35–43.
5. **Lachej N**, Jonušienė V, Gasianec A, Sasnauskienė A, Dabkevičienė D, Šimienė J, Sužiedėlis K, Didžiapetrienė J. Changes of Notch and Wnt signaling molecules expression in human endometrial cancer. *Acta Medica Lituanica*. 2019; 3 (priimtas spaudai).

### Pranešimai mokslinėse konferencijose

1. **Lachej N**, Jonusiene V, Sasnauskiene A, Dabkeviciene D, Kanopiene D, Didziapetriene J. Down-regulated expression of Notch signalling molecules has prognostic value in human endometrial cancer. The 1st International Doctoral Students' Conference „Science for Health”. Kaunas (Lithuania), April 13, 2018.
2. **Lachej N**, Jonusiene V, Sasnauskiene A, Dabkeviciene D, Gasianec A, Didziapetriene J. The activity of Notch signalling pathway in human endometrial cancer. 14th Baltic Congress of Laboratory Medicine. Vilnius (Lithuania), May 10–12, 2018.



## PRIEDAI

1 priedas. Gimdos kūno vėžio stadijos pagal FIGO ir TNM\* klasifikaciją (įtraukti epiteliniai piktybiniai navikai ir karcinosarkoma)

TNM kategorijos	FIGO stadijos	Naviko išplitimas
T0 Tx Tis		Pirminio naviko nėra (nenustatyta) Pirminio naviko neįmanoma įvertinti Ikiinvazinė karcinoma ( <i>carcinoma in situ</i> )
<b>T1</b>  T1a  T1b	<b>I</b>  IA  IB	<b>Navikas yra gimdos kūne, neišplitęs už jo ribų</b>  Navikas yra tik endometriume arba infiltravęs mažiau nei pusę miometriumo  Navikas infiltravęs pusę arba daugiau kaip pusę miometriumo
<b>T2</b>	<b>II</b>	<b>Navikas infiltravęs kaklelio stromą, bei neišplitęs už gimdos ribų</b>
<b>T3</b>  T3a  T3b  <b>N1</b> <b>N2</b>	<b>III</b>  IIIA  IIIB  IIIC1 IIIC2	<b>Navikas išplitęs vietiskai ir / arba į sritinius limfmazgius</b>  Navikas apima gimdos kūno serozą arba gimdos priedus (tiesioginis plitimas arba metastazės)  Navikas apima makštį arba parametrus (tiesioginis plitimas arba metastazės)  Yra metastazių mažojo dubens limfmazgiuose  Yra metastazių paraaortiniuose limfmazgiuose esant arba nesant metastazių dubens limfmazgiuose
<b>T4</b>  <b>M1</b>	IVA  IVB	Navikas infiltravęs šlapimo pūslės gleivinę ir (arba) tiesiosios žarnos gleivinę ( <i>buliozinė edema nėra traktuojama kaip T4</i> )  Yra tolimųjų metastazių (joms priskiriamos – metastazės kirkšnies limfmazgiuose, pilvo limfmazgiuose (išskyrus paraaortinius), metastazės kituose organuose; joms nepriskiriamos – metastazės paraaortiniuose limfmazgiuose, makštyje, dubens pilvaplėvėje, gimdos prieduose)

Gimdos kūno vēžio grupavimas pagal stadijas

<b>Stadija</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	N0	M0
IIIC			
IIIC1	T1, T2, T3	N1	M0
IIIC2	T1, T2, T3	N2	
IVA	T4	Bet kuris N	M0
IVB	Bet kuris T	Bet kuris N	M1

\* Remiantis UICC (angl. *Union for International Cancer Control*) 2009 metais

G – naviko diferenciacijos laipsniai:

Gx – diferenciacija nenustatyta;

G1 – gerai diferencijuotas navikas;

G2 – vidutiniškai diferencijuotas navikas;

G3 – blogai diferencijuotas arba nediferencijuotas navikas.

## 2 priedas. Leidimas atlikti biomedicininį tyrimą



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

Kodas 211950810, M.K.Čiurlionio 21/27, 03101, Vilnius Tel.(85)2398701, 2398700, faks.2398705, El.p. mf@mf.vu.

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS  
M.K.Čiurlionio 21/27, LT-03101, Vilnius Tel.(85) 2686998, el.p.: rbtek@mf.vu.lt

# LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ

2010-05-05 Nr.158200-05-180-43

Biomedicininio tyrimo pavadinimas:

**Sergančiųjų gimdos kaklelio ikivėžinėmis ligomis ir vėžiu bei gimdos kūno vėžiu mokrosatelitinio nestabilumo tyrimas**

Protokolo Nr.: I-2010-1

Versija: 1

Data: 2010.03.18

Asmens informavimo forma ir Informuoto asmens sutikimo forma lietuvių kalba:

Versija: 3

Data: 2010.04.28.

Pagrindinis tyrėjas:

**D.Kanopienė, K.Sužiedelis, J.Didžiapetrienė**

Biomedicininio tyrimo vieta:

Ištaigos pavadinimas: VU Onkologijos Institutas

Ištaigos adresas: Santariškių g.1, Vilnius LT-08660

Ištaigos pavadinimas: VUOI Mokslinių tyrimų centras

Ištaigos adresas: P.Baublio g.3B, LT-08406 Vilnius

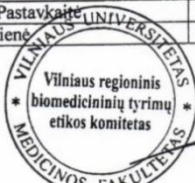
Ištaigos pavadinimas: VUOI Poliklinika

Ištaigos adresas: Santariškių g.1, LT-08660 Vilnius

Leidimas išduotas Vilniaus Regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto posėdžio, vykusio 2010 m. gegužės mėn. 04 d., sprendimu.

Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, pavardė	veiklos sritis	dalyvavo posėdyje
1	doc. Dr.Laimutė Jakavonytė	filosofija	taip
2	doc. Dr. Kęstutis Žagminas	epidemiologija	taip
3	dr. Gytis Andrulionis	teisė	taip
4	dr. Marija Veniūtė	visuomenės sveikata	ne
5	doc.dr. Jolanta Gulbinovič	medicina	taip
6	doc.dr. Vytautė Pečiulienė	medicina, odontologija	taip
7	Laura Malinauskienė	medicina	taip
8	dr. Gražina Pastavkaitė	klinikinė psichologija	taip
9	Ugnė Sakūnienė	pacientų teisės	taip

Pirmininkas



Gytis Andrulionis

### 3 priedas. Pažyma dėl leidimo atlikti biomedicininį tyrimą papildymo



#### VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

Viešoji įstaiga, Universiteto g. 3, LT-01513 Vilnius, tel. (8 5) 268 7001, faks. (8 5) 272 8646, el. p. infor@er.vu.lt.  
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 211950810.  
Fakulteto duomenys: M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 239 8701, (8 5) 239 7800, faks. (8 5) 239 8705,  
el. p. mfi@mf.vu.lt

#### VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@gmf.vu.lt

Biomedicininio tyrimo

2015-01-13 Nr. 158200-180-PP2-39

„Sergančiųjų gimdos kaklelio ikivežinėmis ligomis  
ir vėžiu bei gimdos kūno vėžiu mikrosatelitinio  
nestabilumo tyrimo“  
pagrindinei tyrėjai J. Didžiapetrienei

Dėl leidimo Nr. 158200-05-180-43 papildymo Nr. 2

#### PAŽYMA

Vilniaus regioninis biomedicininių tyrimų etikos komitetas susipažino su jūsų prašymu leisti papildyti biomedicininio tyrimo „Sergančiųjų gimdos kaklelio ikivežinėmis ligomis ir vėžiu bei gimdos kūno vėžiu mikrosatelitinio nestabilumo tyrimas“, kuriam atlikti 2010-05-05 išduotas leidimas Nr. 158200-05-180-43, leidimą.

Komiteto posėdžio, vykusio 2011-11-08 metu pritarta jūsų prašymui ir neprieštarujama:

1. vadovautis tyrimo protokolu Nr. 1-2010-1, versija 3, 2014-12-15:
  - 1.1. įtraukti papildomą tyrėją Aušrą Sasnauskienę, biochemikę, VU GMF mokslo darbuotoją;
  - 1.2. padidinti tiriamųjų imtį iki 400 tiriamųjų;
  - 1.3. naudoti AIF versiją 3.0, 2014-12-15;
  - 1.4. pratęsti tyrimo laiką iki 2018-12-31.

Pirmininkė

Laura Malinauskienė

#### 4 priedas. Asmens informavimo forma

Nr. I-2010-1, Versija 3, 2014-12-15  
Sergančiųjų gimdos kaklelio ikivėžinėmis  
ligomis ir vėžiu bei gimdos kūno vėžiu  
mikrosatelitinio nestabilumo tyrimas

Forma patvirtinta Nacionalinio  
vėžio instituto  
direktoriatas 2003 m. sausio 24 d.  
įsakymu Nr. 49

#### ASMENS INFORMAVIMO FORMA

Kviečiame Jus dalyvauti moksliniame klinikiniame tyrime „Sergančiųjų gimdos kaklelio ikivėžinėmis ligomis ir vėžiu bei gimdos kūno vėžiu mikrosatelitinio nestabilumo tyrimas”.

Dalyvauti šiame tyrime kviečiamos pacientės, kurioms diagnozuotos gimdos kaklelio ikivėžinės ligos bei gimdos kaklelio ar gimdos kūno vėžys. Pacientėms, kurioms citologinio tyrimo metu diagnozuotos ikivėžinės gimdos kaklelio ligos, bus paimtos nuograndos nuo gimdos kaklelio ir tiriama dėl žmogaus papilomos viruso. Šis virusas didelei daliai moterų yra padidintos rizikos susirgti vėžiu veiksnys, todėl šis tyrimas Jums yra naudingas.

Tyrimo metu taip pat bus imama 3 ml kraujo iš venos bei navikinė medžiaga, kurie bus tiriami dėl naujų biologinių žymenų: DNR žymens – mikrosatelitinio nestabilumo ir specifinio Notch baltymo (tik navikinėje medžiagoje), kurie svarbūs ligos prognozei įvertinti. Tai nauji biologiniai žymenys, kurie dar kol kas nėra naudojami kasdienėje onkologijos praktikoje, bet tikimasi, kad jie bus naudingi, kaip minėta, vertinti galimybę ligai progresuoti.

Jūs kviečiama dalyvauti šiame perspektyviniame tyrime, todėl prašome perskaityti šią formą.

**Tyrimo tikslas** – įvertinti mikrosatelitinio nestabilumo dažnio ir pobūdžio bei Notch baltymo signalinio kelio elementų raiškos svarbą gimdos kaklelio ir gimdos kūno kancerogenezeje bei ligos prognozei.

Jūsų gydymo eiga dėl dalyvavimo studijoje nesikeistų ir papildomų išlaidų nereikalaus. Jūs bet kada galėsite atsisakyti dalyvauti tyrime ir tai visiškai neįtakos tolimesnės Jūsų gydymo priežiūros. Iškilus neaiškumams ar ieškant papildomos informacijos galite kreiptis į pagrindinę tyrėją gyd. Daivą Kanopienę (tel. 2786-710) arba gyd. Nadeždą Lachej (tel. 2786-776).

Medicininė dokumentacija bus užrašoma ir saugoma. Jūsų asmeniniai duomenys ir duomenys apie ligą bus neviešinami. Jei Jums kyla klausimų dėl Jūsų, kaip biomedicininio tyrimo dalyvio teisių, prašome kreiptis į Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komitetą (tel. 2686-998).

Šio projekto Nr. I-2010-1, Versija 3, 2014-12-15

Data: \_\_\_\_\_

Paciento parašas \_\_\_\_\_

Pagrindinis tyrėjas gydytojas \_\_\_\_\_

## 5 priedas. Informuoto asmens paciento sutikimo forma

### INFORMUOTO PACIENTO SUTIKIMO FORMA

Nr. I-2010-1, Versija 3, 2014-12-15  
Sergančiųjų gimdos kaklelio ikivėžinėmis  
ligomis ir vėžiu bei gimdos kūno vėžiu  
mikrosatelitinio nestabilumo tyrimas

Forma patvirtinta Nacionalinio vėžio  
instituto  
direktoriaus 2003 m. sausio 24 d.  
įsakymu Nr. 49

#### **Tyrimo pavadinimas:**

Sergančiųjų gimdos kaklelio ikivėžinėmis ligomis ir vėžiu bei gimdos kūno vėžiu  
mikrosatelitinio nestabilumo tyrimas

**Tyrėjos:** gyd. Daiva Kanopienė, gyd. Nadežda Lachej

**Pacientės vardas, pavardė** .....

**Gimimo data** .....

Aš perskaičiau pateiktą informaciją apie tyrimą, kuriame esu pakviesta dalyvauti. Turėjau  
galimybę aptarti smulkmenas ir užduoti iškilusius klausimus. Gydantis gydytojas paaiškino tyrimo esmę  
bei tikslą ir aš suprantu, kas man yra siūloma.

Aš buvau informuota apie tyrimą ir suprantu, kad šis tyrimas yra svarbus, gerinant diagnostiką  
ir yra patvirtintas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto.

Aš supratau, kad mano dalyvavimas tyrime yra laisvanoriškas ir aš galiu nevaržoma iš jo  
pasitraukti bet kuriuo metu, nenurodydama priežasties, ir šis sprendimas neturės neigiamo poveikio mano  
sveikatos priežiūrai.

Jeigu atliekant tyrimą prireiks medicininių paciento dokumentų, tyrėjams bus suteikta teisė  
susipažinti su mano asmens sveikatos istorija.

Suprantu, kad mano dalyvavimas tyrime ir mano individualūs tyrimo duomenys liks  
paslapyje. Pasinaudoti šiais duomenimis galės tik tyrėjai.

Esu informuota, kad atliekamas tyrimas neturi žalingo poveikio. Man paaiškinta, kad tyrimo  
metu bus paimtas ląstelių mėginys iš gimdos kūno kaklelio švelniu šepetėliu ir veninis kraujas. Suprantu,  
kad imant mėginius gali būti nemalonūs pojūčiai, tačiau suprantu, kad šio tyrimo metu bus nustatytas ne  
tik infekotumas žmogaus papilomos virusu, bet papildomai atlikti genetiniai ir imunohistocheminiai  
tyrimai, kurie svarbūs ligos prognozei. Man pažadėtas konfidencialumas bei gautų duomenų saugumas.  
Aš taip pat sutinku, kad šio tyrimo rezultatai gali būti publikuojami, bet mano tapatybė nebus atskleista.  
Aš sutinku, kad tyrėjai pasinaudos mano duomenimis, esančiais ligos istorijoje, kuri gali būti naudojama  
šio ir kito tyrimo tikslams.

Sąmoningai ir laisva valia sutinku dalyvauti tyrime, kuris man buvo išaiškintas.

**Sutinku dalyvauti tyrime: pacientės parašas** .....

Sutinku, kad tyrėjai pasinaudos mano duomenimis: pacientės parašas .....

Aš, gydantis gydytojas, patvirtinu, kad paaiškinau anksčiau paminėtai pacientei (savanorei) būsimojo  
tyrimo esmę ir tikslą.

Data:

Jeigu Jums iškilo problemų dėl šio tyrimo, prašome pranešti:

*Pagrindinis tyrėjas (vardas, pavardė, parašas):* .....

6 priedas. Genų raiškos pokyčiai navikiniame audinyje, nustatyti naudojant PGR gardeles (paryškinti skaičiai žymi reikšmingą raiškos pokytį (> 3 arba < -3))

Geno simbolis	Endometroidinė adenokarcinoma					Karcinosarkoma				
	IA stadija	IA stadija	IA stadija	IIC stadija	IVB stadija	IA stadija	IA stadija	IA stadija	IB stadija	IIC stadija
<i>ADAM10</i>	-2,27	<b>-4,49</b>	<b>-6,43</b>	2,96	-2,40	<b>-4,06</b>	<b>-6,85</b>	<b>-9,55</b>	<b>-3,13</b>	<b>-4,09</b>
<i>ADAM17</i>	<b>-4,06</b>	<b>-4,16</b>	<b>-7,75</b>	2,51	<b>-3,72</b>	-1,13	<b>-15,41</b>	<b>-7,19</b>	-2,31	<b>-6,16</b>
<i>AES</i>	<b>-3,63</b>	-1,60	<b>-7,19</b>	1,04	<b>-7,43</b>	<b>-8,07</b>	-2,29	<b>-6,39</b>	<b>-3,53</b>	<b>1,79</b>
<i>AXIN1</i>	<b>-4,59</b>	<b>-5,72</b>	<b>-14,17</b>	2,34	-2,76	-2,72	<b>-5,08</b>	<b>-13,79</b>	<b>-3,11</b>	<b>-5,55</b>
<i>CBL</i>	<b>-3,68</b>	<b>-4,98</b>	<b>-6,70</b>	2,36	<b>-5,56</b>	1,48	<b>-3,50</b>	<b>-5,37</b>	<b>-3,60</b>	<b>-3,92</b>
<i>CCND1</i>	2,57	-2,	<b>-5,33</b>	<b>3,22</b>	-1,85	2,13	<b>-152,85</b>	<b>-6,30</b>	-2,13	<b>-7,37</b>
<i>CCNE1</i>	<b>-5,24</b>	<b>-5,96</b>	<b>-7,34</b>	2,58	<b>-9,03</b>	<b>20,08</b>	-1,40	<b>-3,62</b>	-1,79	<b>1,69</b>
<i>CD44</i>	-2,19	<b>-3,85</b>	<b>-4,52</b>	1,08	<b>-6,12</b>	<b>-40,86</b>	-2,34	<b>-7,39</b>	<b>-3,16</b>	<b>-7,58</b>
<i>CDC16</i>	-2,17	-2,96	<b>-3,00</b>	1,65	-2,57	-1,22	<b>-13,05</b>	<b>-4,16</b>	-2,14	<b>-1,60</b>
<i>CDKN1A</i>	-2,39	1,06	1,24	2,96	-2,56	-1,47	<b>-4,43</b>	<b>-9,36</b>	-2,49	<b>-1,53</b>
<i>CFLAR</i>	<b>-3,61</b>	<b>-4,25</b>	<b>-4,16</b>	1,94	<b>-5,33</b>	-2,76	-1,82	<b>-17,10</b>	-1,73	<b>-5,82</b>
<i>CHUK</i>	<b>-7,26</b>	-2,96	-2,02	<b>3,15</b>	-2,45	1,28	<b>-80,78</b>	N/D	-1,31	<b>-1,46</b>
<i>CTNNB1</i>	-1,61	-2,78	-2,90	1,30	1,91	<b>-7,17</b>	-2,52	<b>-8,37</b>	-2,20	<b>-2,97</b>
<i>DLL1</i>	<b>-3,34</b>	<b>-4,81</b>	<b>-9,68</b>	N/D	<b>-6,25</b>	1,66	-1,30	<b>-19,37</b>	-2,82	<b>8,16</b>
<i>DTX1</i>	<b>-3,16</b>	-2,67	<b>-10,30</b>	<b>3,11</b>	<b>-5,08</b>	<b>6,22</b>	-1,23	<b>-19,78</b>	<b>-3,50</b>	<b>-3,44</b>
<i>EP300</i>	-2,62	<b>-4,46</b>	<b>-8,49</b>	2,56	-2,50	<b>-3,79</b>	-1,54	<b>-12,61</b>	<b>-5,49</b>	<b>-3,79</b>
<i>ERBB2</i>	<b>-4,72</b>	<b>-4,58</b>	<b>-10,02</b>	2,63	<b>-8,78</b>	-1,74	<b>-8,79</b>	<b>-34,44</b>	-2,07	<b>-10,14</b>

Geno simbolis	Endometroidinė adenokarcinoma					Karcinosarkoma				
	IA stadija	IA stadija	IA stadija	IIIC stadija	IVB stadija	IA stadija	IA stadija	IA stadija	IB stadija	IIIC stadija
<i>FIGF</i>	<b>-5,70</b>	<b>-5,64</b>	<b>-9,09</b>	<b>3,31</b>	<b>-6,38</b>	2,26	<b>-5,41</b>	<b>-32,13</b>	-2,86	<b>-9,20</b>
<i>FOS</i>	<b>-6,73</b>	-1,56	<b>-25,55</b>	-2,24	<b>-11,75</b>	-1,79	-1,55	<b>-20,20</b>	<b>-4,59</b>	<b>-3,74</b>
<i>FOSL1</i>	<b>-4,23</b>	<b>-9,36</b>	<b>-9,68</b>	<b>3,04</b>	<b>-7,13</b>	<b>6,90</b>	-1,08	<b>-11,93</b>	-2,19	<b>-5,25</b>
<i>FZD1</i>	-2,35	<b>-5,23</b>	<b>-8,37</b>	2,49	<b>-4,61</b>	-1,84	-2,23	<b>-8,20</b>	<b>-3,63</b>	-2,72
<i>FZD2</i>	<b>-5,54</b>	<b>-8,03</b>	<b>-14,88</b>	2,98	<b>-13,59</b>	1,08	<b>-23,20</b>	<b>-17,70</b>	<b>-5,69</b>	<b>-13,95</b>
<i>FZD3</i>	<b>-3,43</b>	<b>-5,92</b>	<b>-6,13</b>	2,69	2,14	1,97	<b>-11,84</b>	<b>-17,70</b>	<b>-4,16</b>	<b>-5,43</b>
<i>FZD4</i>	<b>-6,73</b>	<b>-7,44</b>	<b>-3,31</b>	2,36	<b>-8,13</b>	<b>-4,12</b>	<b>-68,40</b>	<b>-7,24</b>	1,22	<b>-5,18</b>
<i>FZD6</i>	<b>-3,58</b>	<b>-4,02</b>	<b>-7,97</b>	1,46	-1,90	<b>-4,12</b>	<b>-124,16</b>	<b>-7,39</b>	-1,12	-1,39
<i>FZD7</i>	<b>-5,06</b>	<b>-6,85</b>	<b>-11,12</b>	<b>3,13</b>	<b>-3,30</b>	<b>-3,25</b>	<b>-3,99</b>	<b>-10,17</b>	-2,96	-2,19
<i>GBP2</i>	<b>12,30</b>	<b>-3,77</b>	<b>-3,52</b>	1,89	<b>-3,47</b>	<b>-12,32</b>	<b>-51,13</b>	<b>-11,28</b>	-1,93	<b>-14,85</b>
<i>GLI1</i>	<b>-4,79</b>	<b>-5,92</b>	<b>-11,12</b>	2,65	<b>-5,63</b>	2,28	1,10	<b>-27,78</b>	<b>-3,09</b>	<b>-6,97</b>
<i>GSK3B</i>	<b>-3,84</b>	<b>-5,60</b>	<b>-4,39</b>	<b>3,26</b>	<b>-4,80</b>	1,12	-1,19	<b>-4,95</b>	-2,65	-1,68
<i>HDAC1</i>	-2,13	-1,69	-1,19	<b>4,19</b>	-1,41	1,76	-1,23	-1,33	-2,96	-2,13
<i>HES1</i>	<b>-6,11</b>	<b>-5,19</b>	<b>-15,51</b>	<b>3,17</b>	<b>-10,51</b>	-1,78	-2,61	<b>-10,53</b>	<b>-4,02</b>	-1,36
<i>HEY1</i>	<b>-7,06</b>	<b>-6,44</b>	<b>-4,91</b>	<b>3,77</b>	-1,91	<b>10,25</b>	<b>-3,57</b>	<b>-10,38</b>	-2,34	<b>-3,69</b>
<i>HEYL</i>	<b>-3,63</b>	<b>-4,49</b>	<b>-10,67</b>	2,69	<b>-8,31</b>	1,01	<b>3,26</b>	<b>-16,40</b>	<b>-3,78</b>	<b>-8,47</b>
<i>HOXB4</i>	<b>-7,41</b>	<b>-3,20</b>	<b>-10,82</b>	2,56	<b>-7,18</b>	<b>3,48</b>	<b>-6,26</b>	<b>-31,47</b>	<b>-4,11</b>	<b>-3,56</b>
<i>HR</i>	<b>-5,13</b>	<b>-6,35</b>	<b>-12,86</b>	2,56	<b>-11,58</b>	<b>5,05</b>	<b>23,65</b>	<b>-37,69</b>	<b>-5,77</b>	<b>-7,63</b>
<i>IFNG</i>	<b>-5,17</b>	<b>-6,57</b>	<b>-10,97</b>	2,63	<b>-8,31</b>	N/D	-2,46	<b>-20,62</b>	<b>-3,24</b>	<b>-5,86</b>



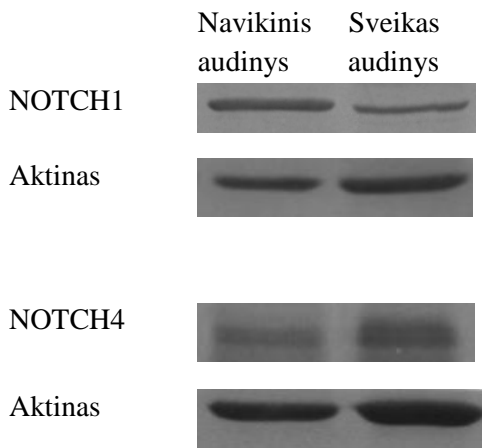
Geno simbolis	Endometroidinė adenokarcinoma					Karcinosarkoma				
	IA stadija	IA stadija	IA stadija	III C stadija	IV B stadija	IA stadija	IA stadija	IA stadija	IB stadija	III C stadija
<i>IL17B</i>	<b>-5,54</b>	<b>-8,09</b>	<b>-12,17</b>	2,47	<b>-6,43</b>	<b>3,75</b>	<b>-3,77</b>	<b>-28,76</b>	<b>-5,77</b>	<b>-7,68</b>
<i>IL2RA</i>	<b>-6,28</b>	<b>-6,76</b>	<b>-11,35</b>	2,61	<b>-5,29</b>	<b>11,77</b>	2,52	<b>-33,04</b>	<b>-3,97</b>	<b>6,53</b>
<i>JAG1</i>	<b>-3,89</b>	<b>-4,81</b>	<b>-10,82</b>	2,94	<b>-9,95</b>	-2,47	<b>-5,49</b>	<b>-19,11</b>	<b>-3,70</b>	<b>-5,82</b>
<i>JAG2</i>	<b>-5,50</b>	<b>-6,66</b>	<b>-18,70</b>	2,74	<b>-11,11</b>	2,08	<b>-4,78</b>	<b>-25,04</b>	<b>-3,99</b>	<b>-4,09</b>
<i>KRT1</i>	<b>-4,29</b>	<b>-6,26</b>	<b>-10,45</b>	<b>4,55</b>	<b>-7,28</b>	N/D	<b>-7,34</b>	<b>-23,85</b>	<b>-3,38</b>	<b>-7,68</b>
<i>LFNG</i>	<b>-5,62</b>	<b>-5,41</b>	<b>-14,77</b>	2,94	<b>-8,08</b>	1,26	1,34	<b>-33,50</b>	<b>-5,34</b>	<b>-5,59</b>
<i>LMO2</i>	<b>-3,34</b>	<b>-4,91</b>	<b>-9,29</b>	2,69	<b>-7,86</b>	<b>-3,95</b>	1,92	<b>-17,83</b>	<b>-4,59</b>	2,00
<i>LOR</i>	<b>-7,01</b>	<b>-7,44</b>	<b>-11,67</b>	<b>4,30</b>	<b>-12,16</b>	<b>8,50</b>	-2,47	<b>-20,20</b>	<b>-3,13</b>	<b>-11,33</b>
<i>LRP5</i>	<b>-3,61</b>	<b>-3,50</b>	<b>-9,22</b>	2,04	<b>-5,37</b>	1,15	<b>-17,70</b>	<b>-7,44</b>	-2,73	<b>-5,86</b>
<i>MAP2K7</i>	<b>-6,23</b>	<b>-7,09</b>	<b>-11,51</b>	<b>3,70</b>	<b>-8,42</b>	1,89	-1,08	<b>-31,04</b>	-1,35	-1,81
<i>MFNG</i>	<b>-4,59</b>	<b>-4,78</b>	<b>-6,04</b>	<b>3,04</b>	<b>-3,37</b>	-1,73	-2,56	<b>-20,34</b>	<b>-3,45</b>	-2,00
<i>MMP7</i>	2,64	-1,01	-1,13	<b>3,35</b>	<b>-3,90</b>	2,92	<b>3,93</b>	<b>-15,31</b>	2,83	<b>-12,57</b>
<i>MYCL1</i>	<b>-8,06</b>	<b>-6,95</b>	<b>-11,20</b>	2,74	<b>-10,44</b>	<b>5,49</b>	-2,28	<b>-15,63</b>	-2,49	<b>-8,53</b>
<i>NCOR2</i>	-2,87	-1,63	<b>-6,70</b>	1,25	<b>-5,48</b>	-2,03	<b>-3,13</b>	<b>-3,83</b>	-2,82	-1,70
<i>NEURL</i>	<b>-5,10</b>	<b>-7,60</b>	<b>-14,17</b>	2,54	<b>-7,75</b>	-2,97	-1,79	<b>-37,17</b>	<b>-4,14</b>	-1,74
<i>NFKB1</i>	-1,93	-2,29	-1,61	<b>4,22</b>	-1,98	-2,25	<b>5,67</b>	-2,69	<b>-3,22</b>	<b>-9,40</b>
<i>NFKB2</i>	<b>-3,86</b>	<b>-5,49</b>	<b>-11,59</b>	2,29	<b>-6,98</b>	2,67	-1,46	<b>-24,69</b>	<b>-4,75</b>	<b>-6,37</b>
<i>NOTCH1</i>	-2,69	<b>-4,84</b>	<b>-10,37</b>	<b>3,40</b>	<b>-9,47</b>	-2,55	<b>-10,53</b>	<b>-22,56</b>	<b>-3,97</b>	<b>-9,46</b>
<i>NOTCH2</i>	-2,66	-2,52	-2,59	2,49	-2,98	1,34	<b>-8,91</b>	-1,68	-1,33	<b>-4,70</b>

Geno simbolis	Endometroidinė adenokarcinoma					Karcinosarkoma				
	IA stadija	IA stadija	IA stadija	IIIC stadija	IVB stadija	IA stadija	IA stadija	IA stadija	IB stadija	IIIC stadija
<i>NOTCH2NL</i>	<b>-5,43</b>	<b>-4,95</b>	<b>-8,97</b>	<b>4,16</b>	<b>-5,08</b>	1,34	-1,09	<b>-12,35</b>	<b>-3,18</b>	<b>-14,64</b>
<i>NOTCH3</i>	-1,53	-1,77	-1,51	1,47	<b>-3,30</b>	1,67	1,32	<b>-3,40</b>	-1,06	<b>-5,66</b>
<i>NOTCH4</i>	<b>-3,16</b>	<b>-2,72</b>	<b>-6,30</b>	2,82	<b>-5,18</b>	-1,18	1,51	<b>-12,52</b>	<b>-5,38</b>	<b>-605,51</b>
<i>NR4A2</i>	<b>-5,17</b>	<b>-4,78</b>	<b>-8,72</b>	2,31	<b>-5,95</b>	<b>4,37</b>	<b>-3,80</b>	<b>-19,64</b>	<b>-3,24</b>	<b>-7,07</b>
<i>NUMB</i>	<b>-3,23</b>	<b>-3,83</b>	<b>-7,86</b>	2,01	<b>-3,26</b>	-1,64	2,52	<b>-12,61</b>	-2,34	<b>-4,63</b>
<i>PAX5</i>	<b>-3,36</b>	<b>-6,80</b>	<b>-4,58</b>	1,93	<b>-6,79</b>	<b>4,46</b>	<b>-3,96</b>	<b>-8,26</b>	<b>-4,46</b>	<b>-7,85</b>
<i>KAT2B</i>	<b>-3,27</b>	<b>-4,49</b>	-2,65	1,99	-2,98	<b>-4,12</b>	<b>-62,08</b>	<b>-8,49</b>	-1,97	<b>-93,18</b>
<i>PDPK1</i>	<b>-3,76</b>	<b>-4,68</b>	<b>-7,54</b>	2,56	<b>-5,75</b>	-1,22	2,80	<b>-12,52</b>	<b>-4,65</b>	<b>-3,54</b>
<i>POFUT1</i>	<b>-3,07</b>	<b>-4,25</b>	<b>-11,20</b>	2,58	<b>-7,23</b>	1,73	<b>-37,95</b>	-2,78	<b>-3,70</b>	<b>-4,03</b>
<i>PPARG</i>	<b>-3,73</b>	<b>-5,56</b>	<b>-8,72</b>	<b>3,31</b>	<b>-6,25</b>	2,84	-1,33	<b>-5,64</b>	-2,82	<b>-6,24</b>
<i>PSEN1</i>	<b>-4,17</b>	<b>-5,60</b>	<b>-10,09</b>	2,06	<b>-5,22</b>	-1,71	-1,19	<b>-15,96</b>	-2,23	<b>-5,11</b>
<i>PSEN2</i>	<b>-5,10</b>	<b>-4,68</b>	<b>-10,82</b>	2,37	<b>-5,08</b>	1,06	<b>-5,12</b>	<b>-7,60</b>	<b>-5,09</b>	-1,11
<i>PSENEN</i>	<b>-4,89</b>	<b>-3,31</b>	<b>-5,52</b>	2,02	<b>-5,37</b>	1,56	-2,39	<b>-4,33</b>	<b>-4,49</b>	-2,22
<i>PTCRA</i>	<b>-4,89</b>	<b>-6,39</b>	<b>-8,08</b>	<b>3,45</b>	<b>-5,91</b>	N/D	<b>-8,85</b>	<b>-15,10</b>	-2,60	<b>-7,53</b>
<i>RFNG</i>	<b>-3,43</b>	-2,74	<b>-6,25</b>	1,75	<b>-5,18</b>	1,52	1,55	-2,65	-2,41	-2,54
<i>RUNX1</i>	<b>-4,53</b>	<b>-4,71</b>	<b>-6,84</b>	2,58	2,56	<b>4,43</b>	-1,65	<b>-10,17</b>	<b>-5,49</b>	<b>-12,06</b>
<i>SEL1L</i>	<b>-3,68</b>	<b>-3,96</b>	<b>-9,35</b>	2,26	<b>-3,98</b>	-2,22	<b>51,41</b>	<b>-9,62</b>	-1,79	<b>-6,07</b>
<i>SH2DIA</i>	<b>-5,24</b>	<b>-6,17</b>	<b>-9,82</b>	2,05	<b>-10,15</b>	2,82	<b>137,57</b>	<b>-23,69</b>	<b>-3,27</b>	<b>-5,66</b>
<i>SHH</i>	<b>-7,73</b>	<b>-5,96</b>	<b>-7,29</b>	2,96	<b>-7,86</b>	N/D	1,95	<b>-20,48</b>	<b>-3,99</b>	<b>13,07</b>

Geno simbolis	Endometroidinė adenokarcinoma					Karcinosarkoma				
	IA stadija	IA stadija	IA stadija	IIC stadija	IVB stadija	IA stadija	IA stadija	IA stadija	IB stadija	IIC stadija
<i>STIL</i>	<b>-4,69</b>	<b>-5,12</b>	<b>-3,64</b>	<b>3,65</b>	-2,06	<b>8,80</b>	<b>3,26</b>	<b>-6,90</b>	-2,49	-2,72
<i>SNWI</i>	-2,87	<b>-3,93</b>	<b>-4,48</b>	2,02	<b>-3,06</b>	-1,50	<b>-3,45</b>	<b>-5,56</b>	-2,65	-2,27
<i>SMO</i>	-1,15	-1,91	-2,70	1,90	<b>-3,52</b>	1,69	<b>-8,61</b>	-1,99	-2,26	<b>-8,18</b>
<i>STAT6</i>	-2,99	-2,74	-2,51	1,63	-2,88	<b>-4,42</b>	-1,62	<b>-6,99</b>	1,39	<b>-7,53</b>
<i>SUFU</i>	<b>-4,26</b>	<b>-5,26</b>	<b>-12,51</b>	2,37	<b>-5,52</b>	1,26	1,21	<b>-17,95</b>	<b>-4,82</b>	<b>-3,87</b>
<i>TEADI</i>	-2,53	<b>-4,37</b>	<b>-9,09</b>	1,79	<b>-4,48</b>	<b>-3,12</b>	2,15	<b>-4,84</b>	<b>-3,50</b>	-2,54
<i>TLE1</i>	-1,43	-1,93	-1,26	<b>4,40</b>	-1,46	1,25	<b>-5,92</b>	-1,43	-2,82	<b>-3,28</b>
<i>WISPI</i>	<b>-4,86</b>	<b>-5,49</b>	<b>-12,51</b>	2,34	<b>-6,84</b>	-1,49	-1,86	<b>-10,82</b>	<b>-3,53</b>	<b>-3,51</b>
<i>WNT11</i>	<b>-4,76</b>	<b>-7,39</b>	<b>-7,54</b>	<b>3,00</b>	<b>-4,97</b>	<b>13,62</b>	-2,05	<b>-9,10</b>	-2,56	<b>-3,92</b>
<i>ZIC2</i>	<b>-9,85</b>	<b>-9,16</b>	<b>-27,38</b>	<b>3,45</b>	-2,56	N/D	-2,71	<b>-25,39</b>	<b>-4,02</b>	<b>-4,23</b>

N/D – nėra duomenų

7 priedas. Imunofermentinės analizės (*Western blot*) vaizdų pavyzdžiai



8 priedas. Notch ir Wnt signalinių kelių komponentų genų raiškos pokyčiai navike, palyginti su sveiku audiniu

Histologinis tipas	Ligos stadija	<i>NOTCH1</i> iRNR	<i>NOTCH2</i> iRNR	<i>NOTCH3</i> iRNR	<i>NOTCH4</i> iRNR	<i>JAG1</i> iRNR	<i>JAG2</i> iRNR	<i>DLL1</i> iRNR	<i>HES1</i> iRNR	<i>HEY1</i> iRNR	<i>AXIN2</i> iRNR	<i>CTNNB1</i> iRNR
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-3,030	-1,890	-4,050	1,028	-2,330	1,250	2,330	-2,360	4,350	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-2,690	-2,660	-1,530	-3,160	-3,890	-5,500	-3,340	-6,110	-7,060	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-21,940	-18,065	-9,420	-53,275	-13,318	-9,550	-23,675	-13,410	-5,370	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-43,580	-28,950	-20,475	-56,320	-12,255	-9,035	-53,650	-23,845	1,610	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-6,620	-8,675	-5,720	-7,295	-7,295	-2,410	N/D	-8,260	-1,845	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-6,280	-9,780	-4,000	-19,160	-4,900	-1,890	-12,640	-6,870	-6,150	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-7,200	-8,740	-9,500	-8,740	-6,310	-1,665	-3,310	-7,155	-3,755	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-7,480	-4,480	-3,325	-39,485	-1,895	-1,321	-10,220	-1,935	7,530	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-7,200	-3,385	-5,650	-11,380	-3,155	-3,315	-6,955	-4,220	1,690	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	1,575	-1,200	2,410	3,835	-2,295	1,880	2,295	9,055	3,755	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-4,840	-2,520	-1,770	-2,720	-4,810	-6,660	-4,810	-5,190	-6,440	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-1,940	-4,260	-1,350	-3,730	-4,890	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-12,690	-6,515	-4,520	-13,695	-10,670	-10,520	-8,370	-25,380	-6,705	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-1,355	1,600	-1,340	-3,790	N/D	36,265	1,835	1,515	5,355	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-25,100	-11,000	-5,460	-165,420	-14,720	-12,300	-21,110	-6,190	-5,620	N/D	N/D

<b>Histologinis tipas</b>	<b>Ligos stadija</b>	<b>NOTCH1 iRNR</b>	<b>NOTCH2 iRNR</b>	<b>NOTCH3 iRNR</b>	<b>NOTCH4 iRNR</b>	<b>JAG1 iRNR</b>	<b>JAG2 iRNR</b>	<b>DLL1 iRNR</b>	<b>HES1 iRNR</b>	<b>HEY1 iRNR</b>	<b>AXIN2 iRNR</b>	<b>CTNNB1 iRNR</b>
adenokarcinoma												
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-2,445	-3,575	-2,155	-4,690	-4,085	-2,185	-2,805	-3,435	1,370	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-9,545	-3,235	-1,910	0,555	-4,705	-6,470	-2,370	-9,675	-1,785	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-224,140	-65,800	-58,480	-464,460	-22,010	-50,850	-79,780	-34,770	-151,170	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-21,125	-7,415	-7,895	14,430	-15,465	-12,650	-5,540	-13,555	-15,790	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-1,625	-4,055	-2,040	-28,085	-11,325	-3,315	-5,885	-6,150	N/D	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-21,780	-6,700	-11,425	-55,130	-9,610	-5,290	-15,085	-9,030	-1,820	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-34,770	-12,210	-29,040	-388,020	-73,010	-14,020	-10,330	-29,650	-153,280	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-2,970	-1,645	-2,350	-15,155	-2,395	-1,895	0,235	-3,485	-3,435	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-1,590	-1,800	-1,490	-5,860	-1,480	-1,630	-1,220	-2,650	N/D	-1,350	1,110
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-1,000	-1,270	4,200	1,090	-1,050	5,090	4,340	1,090	N/D	-1,460	-2,230
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-2,320	-4,940	-2,750	-14,070	-2,940	-1,750	-5,840	-2,160	N/D	-8,580	-3,180
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-1,150	-1,340	-1,050	-1,110	-1,160	-1,300	1,620	-1,400	N/D	-1,320	-1,270
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-2,230	-6,320	-1,710	-8,080	-2,770	1,600	1,390	-1,730	N/D	1,270	-1,990
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	1,060	-4,100	-3,580	-4,120	-2,020	-1,560	-5,580	-3,160	N/D	-5,450	-1,670
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-2,840	-9,190	-20,100	-2,430	-2,600	-1,260	-4,600	-5,910	N/D	-59,160	-5,510

<b>Histologinis tipas</b>	<b>Ligos stadija</b>	<b>NOTCH1 iRNR</b>	<b>NOTCH2 iRNR</b>	<b>NOTCH3 iRNR</b>	<b>NOTCH4 iRNR</b>	<b>JAG1 iRNR</b>	<b>JAG2 iRNR</b>	<b>DLL1 iRNR</b>	<b>HES1 iRNR</b>	<b>HEY1 iRNR</b>	<b>AXIN2 iRNR</b>	<b>CTNNB1 iRNR</b>
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-5,410	-4,770	-3,600	-17,350	-4,970	-2,490	-7,950	-2,060	N/D	-8,490	-2,880
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-1,370	-1,850	-1,160	1,250	-1,300	-1,110	1,590	-1,420	N/D	1,880	-1,440
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-1,090	-1,190	-2,690	-3,470	1,050	1,310	1,120	-2,050	N/D	-1,820	-3,640
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-2,030	-3,260	1,020	-6,880	-1,370	-2,220	-5,450	-4,060	N/D	-1,620	1,060
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-4,160	-4,680	-5,160	1,170	-5,540	-2,210	-5,530	-3,040	N/D	-3,400	-3,520
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	1,590	2,340	1,330	4,510	1,990	-1,050	3,220	1,660	N/D	-1,860	1,590
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-1,420	-2,160	-2,010	-4,370	-2,600	-1,580	-1,710	1,450	N/D	3,430	-6,430
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	2,600	-1,160	3,510	-2,830	2,050	1,800	1,630	4,810	N/D	-2,030	-1,200
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-1,120	-1,650	1,170	-1,130	-2,340	-1,560	-2,500	-1,060	N/D	-7,800	-1,850
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	N/D	-4,310	-3,510	-24,910	-6,980	-1,820	-8,390	-1,550	N/D	-5,150	-1,570
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-1,990	-4,090	-3,310	-6,940	-3,360	1,700	-2,800	-1,520	N/D	-3,900	-7,260
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	-75,580	-26,170	-12,380	-219,790	-21,550	-7,940	-56,100	-62,240	-39,670	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	-28,955	-19,240	-9,035	-142,590	-20,615	-1,900	-34,195	-13,510	-11,355	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	-95,670	-14,120	-12,640	-284,050	-23,260	-15,340	-42,810	-28,050	-1,970	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	-50,915	-22,470	-36,760	-114,575	-21,710	-42,225	-41,645	-24,935	-4,315	N/D	N/D
Endometrioidinė	IB	-90,535	-15,245	-37,025	-139,145	-25,315	-38,330	-21,415	-20,400	-77,730	N/D	N/D

<b>Histologinis tipas</b>	<b>Ligos stadija</b>	<b>NOTCH1 iRNR</b>	<b>NOTCH2 iRNR</b>	<b>NOTCH3 iRNR</b>	<b>NOTCH4 iRNR</b>	<b>JAG1 iRNR</b>	<b>JAG2 iRNR</b>	<b>DLL1 iRNR</b>	<b>HES1 iRNR</b>	<b>HEY1 iRNR</b>	<b>AXIN2 iRNR</b>	<b>CTNNB1 iRNR</b>
adenokarcinoma												
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	-12,470	-3,730	-13,930	-105,420	-12,900	-25,630	-46,200	-6,150	-68,590	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	-11,345	-4,940	-12,240	-55,865	-9,085	-4,150	-23,490	-11,740	-9,470	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	-144,260	-32,500	-29,700	-168,025	-33,885	-80,035	-66,370	-117,995	-61,930	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	-1,155	1,780	2,260	-1,220	1,980	3,890	3,320	1,380	3,650	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	-18,965	-19,550	-3,265	-32,205	-10,120	-8,275	-12,635	-6,910	-10,625	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	-4,282	1,090	-2,695	-2,015	-3,180	2,730	-1,430	-3,220	-2,530	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	-2,190	-2,500	-1,150	-6,465	1,730	-1,115	-5,440	1,360	25,000	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	5,630	-2,260	1,620	-19,810	-1,120	3,590	8,580	-1,270	N/D	-1,810	-2,900
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	-2,840	-5,930	-3,830	-10,950	-12,610	-4,560	-4,560	-19,830	N/D	-4,230	-4,940
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	1,000	-1,800	-1,520	-1,720	-1,460	-1,080	1,440	-1,010	N/D	-3,920	-1,840
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	-7,520	-5,930	-8,810	-22,000	-2,870	-2,380	-1,580	-1,200	N/D	-38,830	-2,510
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	-1,490	1,060	1,720	3,510	-1,670	1,510	3,640	-1,080	N/D	1,060	-1,830
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	-3,660	-6,890	-1,640	-15,890	-4,130	-1,080	-4,920	-5,440	N/D	-1,990	-2,490
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	-2,680	-1,500	-1,880	-10,630	-1,540	-1,770	-4,620	-6,310	N/D	-1,400	1,100
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	-15,860	-4,330	-5,430	-15,960	-2,840	-2,130	-19,740	-4,440	N/D	-14,010	-2,460



<b>Histologinis tipas</b>	<b>Ligos stadija</b>	<b>NOTCH1 iRNR</b>	<b>NOTCH2 iRNR</b>	<b>NOTCH3 iRNR</b>	<b>NOTCH4 iRNR</b>	<b>JAG1 iRNR</b>	<b>JAG2 iRNR</b>	<b>DLL1 iRNR</b>	<b>HES1 iRNR</b>	<b>HEY1 iRNR</b>	<b>AXIN2 iRNR</b>	<b>CTNNB1 iRNR</b>
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	-1,530	-2,240	1,050	-4,610	-1,220	-1,460	1,210	1,680	N/D	-1,480	1,190
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	-1,340	-3,320	-1,410	-1,230	-1,460	1,440	1,500	-1,220	N/D	-2,960	-2,600
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	-2,770	-3,360	-2,500	-8,550	-2,490	-6,300	1,410	1,220	N/D	-5,710	1,090
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	-1,040	-1,230	1,510	-1,690	2,150	2,720	-1,180	-1,120	N/D	-1,410	1,240
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	-2,720	-4,020	-3,480	-5,000	-4,790	-1,020	1,410	1,210	N/D	2,230	-2,770
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	-3,710	-4,350	-5,410	-37,960	-2,550	-8,310	-12,930	-2,340	N/D	2,540	-1,900
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	-1,680	-3,740	-2,370	-7,680	-1,650	-1,180	-1,640	-1,330	N/D	-4,340	-3,940
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	-2,780	-6,330	-1,840	-30,360	-1,300	-2,190	-27,540	-3,460	N/D	-41,940	-2,430
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	-1,050	-1,140	1,360	-3,330	-1,340	-1,550	-1,270	2,060	N/D	-1,270	1,780
Endometrioidinė adenokarcinoma	II	-17,150	-38,580	-20,530	-133,430	-23,260	-18,380	-6,060	N/D	N/D	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	II	-2,745	-4,130	-5,370	-39,305	-8,320	-2,560	-3,045	-8,975	-1,850	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	II	-1,340	-2,340	-1,600	-4,540	1,470	-1,030	-1,010	1,370	N/D	-2,420	-1,630
Endometrioidinė adenokarcinoma	II	2,750	1,170	1,740	-3,650	9,310	1,310	-1,720	2,920	N/D	-16,690	-1,700
Endometrioidinė adenokarcinoma	II	2,590	1,560	2,240	2,180	2,220	3,090	4,010	1,560	N/D	1,750	-1,000
Endometrioidinė adenokarcinoma	II	-6,300	-9,780	-11,260	-13,600	15,940	-7,360	-13,240	-3,340	N/D	-52,360	-8,810
Endometrioidinė	II	-3,560	-6,880	-3,600	-11,490	18,360	1,090	-9,740	-14,550	N/D	-95,970	-10,700

<b>Histologinis tipas</b>	<b>Ligos stadija</b>	<b>NOTCH1 iRNR</b>	<b>NOTCH2 iRNR</b>	<b>NOTCH3 iRNR</b>	<b>NOTCH4 iRNR</b>	<b>JAG1 iRNR</b>	<b>JAG2 iRNR</b>	<b>DLL1 iRNR</b>	<b>HES1 iRNR</b>	<b>HEY1 iRNR</b>	<b>AXIN2 iRNR</b>	<b>CTNNB1 iRNR</b>
adenokarcinoma												
Endometrioidinė adenokarcinoma	II	1,370	-2,460	3,130	-1,080	1,560	4,230	1,150	1,590	N/D	-2,210	-1,720
Endometrioidinė adenokarcinoma	IIIA	-28,620	-4,465	-5,010	-52,680	-2,725	-17,260	-8,750	-1,615	-3,115	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IIIB	-1,450	-4,660	-2,540	-11,210	-1,990	-1,030	-3,220	-6,370	N/D	2,260	-2,640
Endometrioidinė adenokarcinoma	IIIC	-4,530	-7,890	-2,300	-37,790	-50,910	-31,120	-8,570	-6,740	N/D	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IIIC	-6,685	3,530	1,800	-4,890	4,600	-5,245	1,160	1,290	-1,505	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IIIC	-2,410	-5,460	-2,360	-10,160	-4,030	-3,170	-3,590	3,160	N/D	-1,510	-1,890
Endometrioidinė adenokarcinoma	IIIC	-2,140	-1,830	-5,580	-9,790	-4,410	-2,690	-5,110	-1,260	N/D	-7,440	-2,250
Endometrioidinė adenokarcinoma	IVB	-47,835	-5,550	-17,880	-24,760	-3,755	-4,225	-2,055	-13,930	-4,170	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IVB	-52,050	-4,205	-4,570	-38,790	-9,300	-22,670	-20,010	-15,455	-34,340	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IVB	-30,460	-6,955	-10,620	-44,905	-22,450	-6,850	-10,330	-14,210	-2,220	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IVB	-1,540	1,430	-1,260	1,250	1,880	-2,420	4,590	1,620	N/D	-1,310	1,460
Endometrioidinė adenokarcinoma	IVB	-2,690	-2,900	-1,030	-24,580	-3,960	2,280	-7,940	-18,830	N/D	-10,080	-1,440
Endometrioidinė adenokarcinoma	IVB	-2,630	-5,330	-12,880	-7,140	-5,320	-2,520	1,310	-8,060	N/D	-3,420	-3,830
Karcinosarkoma	IA	-3,970	-1,330	-1,060	-5,380	-3,700	-3,990	-2,820	-4,020	-2,340	N/D	N/D
Karcinosarkoma	IA	-6,850	-3,990	-1,610	-15,615	-9,285	-4,840	-4,390	-1,668	-1,340	N/D	N/D
Karcinosarkoma	IA	-22,560	-1,680	-3,400	-12,520	-19,110	-25,040	-19,370	-10,530	-10,380	N/D	N/D

<b>Histologinis tipas</b>	<b>Ligos stadija</b>	<b>NOTCH1 iRNR</b>	<b>NOTCH2 iRNR</b>	<b>NOTCH3 iRNR</b>	<b>NOTCH4 iRNR</b>	<b>JAG1 iRNR</b>	<b>JAG2 iRNR</b>	<b>DLL1 iRNR</b>	<b>HES1 iRNR</b>	<b>HEY1 iRNR</b>	<b>AXIN2 iRNR</b>	<b>CTNNB1 iRNR</b>
Karcinosarkoma	IA	1,245	1,059	-1,860	2,595	9,532	-1,339	1,453	-1,463	N/D	4,093	2,317
Karcinosarkoma	IA	-1,585	4,682	1,748	-3,280	1,083	-1,139	2,086	-2,656	N/D	-3,492	-1,202
Karcinosarkoma	IA	-5,139	-5,591	-2,854	-16,256	-7,680	-2,735	-10,537	-8,011	N/D	-7,074	-3,778
Karcinosarkoma	IB	-5,955	-6,660	-35,385	-102,890	-19,225	-13,315	-55,520	-11,915	-11,750	N/D	N/D
Karcinosarkoma	IIIC	-9,460	-4,700	-5,660	-605,000	-5,820	-4,090	8,160	-8,470	-3,690	N/D	N/D
Karcinosarkoma	IIIC	-2,885	-2,293	-1,219	-15,960	-2,887	-1,344	-4,122	-1,038	N/D	-7,807	-3,405
Karcinosarkoma	IIIC	-2,559	-2,963	-2,683	-3,277	-3,453	-1,078	-2,304	-2,486	N/D	-3,732	-1,894
Serozinė adenokarcinoma	IA	2,639	1,064	-1,269	10,410	3,840	2,496	3,568	4,286	N/D	-1,126	-1,729
Serozinė adenokarcinoma	IA	-1,953	-1,993	-5,705	-1,823	-3,376	-2,125	-1,674	-13,994	N/D	-9,741	-0,227
Serozinė adenokarcinoma	IA	-1,238	-1,330	-10,125	-5,030	-3,620	1,324	-2,802	-1,221	N/D	-12,224	-1,790
Serozinė adenokarcinoma	IA	-3,843	-5,262	-2,144	-30,446	-6,941	-2,529	-5,964	-2,210	N/D	-15,327	-1,001
Serozinė adenokarcinoma	IB	-8,960	-7,090	-1,270	-18,890	-2,340	-3,390	-5,380	-9,415	-7,285	N/D	N/D
Serozinė adenokarcinoma	IB	-4,414	-3,039	-2,087	-7,862	-1,425	1,397	-6,428	-1,846	N/D	-25,166	1,125
Serozinė adenokarcinoma	IB	-2,482	-1,584	-1,150	-5,640	-1,106	2,519	1,111	2,149	N/D	-6,910	-1,528
Serozinė adenokarcinoma	IIIC	5,385	3,360	19,145	2,480	1,120	15,230	2,845	4,110	-4,880	N/D	N/D
Serozinė adenokarcinoma	IIIC	-3,396	-3,118	-6,767	-16,461	-10,768	-4,890	-2,567	-1,408	N/D	-11,199	-3,376
<b>Reikšmių medianos</b>		<b>-2,84</b>	<b>-3,99</b>	<b>-2,68</b>	<b>-8,74</b>	<b>-3,27</b>	<b>-2,13</b>	<b>-3,59</b>	<b>-3,04</b>	<b>-3,96</b>	<b>-3,42</b>	<b>-1,85</b>

\* Teigiamas reikšmės reiškia padidėjimą, neigiamas – sumažėjimą, kartais; N/D – nėra duomenų

**9 priedas. Notch ir Wnt signalinių kelių baltymų kiekio santykiniai pokyčiai navike, palyginti su sveiku audiniu**

<b>Histologinis tipas</b>	<b>Ligos stadija</b>	<b>NOTCH1</b>	<b>NOTCH4</b>	<b>HES1</b>	<b>CTNNB1</b>
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	1,237	1,648	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	1,711	0,089	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	2,869	0,635	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	1,072	1,498	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	2,205	N/D	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	N/D	0,259	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	0,193	1,252	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	0,527	0,219	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	1,378	0,226	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	1,744	0,656	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	1,457	0,761	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	0,631	1,175	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	1,816	0,722	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	1,590	0,455	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	0,531	0,376	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	N/D	N/D	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	3,060	2,763	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	1,198	0,246	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	2,277	1,806	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	1,996	0,581	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	2,930	0,384	N/D	N/D

<b>Histologinis tipas</b>	<b>Ligos stadija</b>	<b>NOTCH1</b>	<b>NOTCH4</b>	<b>HES1</b>	<b>CTNNB1</b>
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	0,742	1,106	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	1,159	1,364	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	N/D	1,005	-4,730	-4,13
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	N/D	N/D	N/D	-1,15
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-1,374	-1,080	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	4,057	1,340	1,800	1,702
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-1,810	1,350	1,470	1,15
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	1,400	2,170	-1,170	3,34
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-1,420	1,270	-4,060	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-9,033	-3,608	-1,816	-1,023
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	1,450	1,640	4,610	-1,47
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-2,490	N/D	1,140	-1,3
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-3,660	N/D	-1,550	-1,67
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-3,280	N/D	-1,423	-1,67
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	N/D	N/D	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-2,160	-1,380	-1,550	-2,48
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	N/D	N/D	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	N/D	1,990	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-2,010	N/D	1,750	1,068
Endometrioidinė adenokarcinoma	IA	-1,510	-1,030	-2,722	1,15
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	2,233	0,110	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	0,053	0,509	N/D	N/D

<b>Histologinis tipas</b>	<b>Ligos stadija</b>	<b>NOTCH1</b>	<b>NOTCH4</b>	<b>HES1</b>	<b>CTNNB1</b>
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	2,971	0,219	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	0,523	0,755	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	0,288	0,810	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	1,298	1,655	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	6,833	0,653	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	0,647	0,112	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	7,659	0,293	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	2,084	0,214	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	2,964	N/D	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	1,152	1,226	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	N/D	N/D	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	N/D	-5,773	N/D	-1,0236
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	N/D	1,214	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	N/D	N/D	N/D	-4,245
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	N/D	N/D	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	-1,437	N/D	N/D	-32,83
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	N/D	-2,200	1,132	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	N/D	-8,230	-1,092	-8,6
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	N/D	-2,500	1,060	4,78
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	N/D	1,570	-1,890	1,8
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	N/D	N/D	1,823	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	N/D	-2,280	-2,800	2,867

<b>Histologinis tipas</b>	<b>Ligos stadija</b>	<b>NOTCH1</b>	<b>NOTCH4</b>	<b>HES1</b>	<b>CTNNB1</b>
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	-2,050	-1,340	1,470	1,464
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	N/D	N/D	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	-6,290	-2,870	4,300	1,047
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	-2,190	N/D	-8,330	1,539
Endometrioidinė adenokarcinoma	IB	N/D	N/D	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	II	0,430	0,267	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	II	0,987	0,403	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	II	N/D	N/D	-2,110	1,328
Endometrioidinė adenokarcinoma	II	N/D	1,660	2,010	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	II	1,077	N/D	-1,313	-1,28
Endometrioidinė adenokarcinoma	II	N/D	-1,024	N/D	1,568
Endometrioidinė adenokarcinoma	II	N/D	-3,657	2,113	1,577
Endometrioidinė adenokarcinoma	II	-1,338	N/D	N/D	1,01
Endometrioidinė adenokarcinoma	IIIA	5,076	0,100	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IIIB	1,466	-1,197	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IIIC	3,778	N/D	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IIIC	1,017	1,280	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IIIC	N/D	2,265	1,053	-1,217
Endometrioidinė adenokarcinoma	IIIC	N/D	N/D	-1,600	1,81
Endometrioidinė adenokarcinoma	IVB	2,879	0,232	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IVB	8,259	N/D	N/D	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IVB	3,089	0,070	N/D	N/D

<b>Histologinis tipas</b>	<b>Ligos stadija</b>	<b>NOTCH1</b>	<b>NOTCH4</b>	<b>HES1</b>	<b>CTNNB1</b>
Endometrioidinė adenokarcinoma	IVB	N/D	-2,270	-1,770	-1,013
Endometrioidinė adenokarcinoma	IVB	N/D	N/D	1,090	N/D
Endometrioidinė adenokarcinoma	IVB	2,539	N/D	N/D	21,61
Karcinosarkoma	IA	2,347	N/D	N/D	N/D
Karcinosarkoma	IA	N/D	N/D	N/D	N/D
Karcinosarkoma	IA	0,955	1,305	N/D	N/D
Karcinosarkoma	IA	N/D	0,719	5,175	N/D
Karcinosarkoma	IA	N/D	0,793	-3,346	N/D
Karcinosarkoma	IA	N/D	-5,714	4,125	N/D
Karcinosarkoma	IB	0,477	N/D	N/D	N/D
Karcinosarkoma	IIIC	3,263	N/D	N/D	N/D
Karcinosarkoma	IIIC	N/D	0,122	-5,328	N/D
Karcinosarkoma	IIIC	N/D	-7,137	-27,545	N/D
Serozinė adenokarcinoma	IA	N/D	-2,775	-2,896	N/D
Serozinė adenokarcinoma	IA	N/D	N/D	N/D	N/D
Serozinė adenokarcinoma	IA	N/D	N/D	-2,074	N/D
Serozinė adenokarcinoma	IA	0,808	-5,125	-2,129	N/D
Serozinė adenokarcinoma	IB	1,128	0,429	N/D	N/D
Serozinė adenokarcinoma	IB	N/D	N/D	-11,060	N/D
Serozinė adenokarcinoma	IB	-3,316	-3,477	-17,764	N/D
Serozinė adenokarcinoma	IIIC	1,371	N/D	N/D	N/D
Serozinė adenokarcinoma	IIIC	N/D	1,070	0,488	N/D

N/D – nėra duomenų



10 priedas. **Pacienčių, kurioms atlikti PGR gardelių tyrimai, klinikinės-patologinės charakteristikos**

Charakteristikos	Pacientės numeris									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Menopauzė	Priešmenopauzinis laikotarpis	Pomenopauzinis laikotarpis								
Kūno masės indeksas (kg/m <sup>2</sup> )	40,2	37,5	34,2	37,2	37,2	31,6	38,8	34,3	30,5	34,6
FIGO stadija	IA	IA	IA	IIIC	IVB	IA	IA	IA	IB	IIIC
Histologinis tipas	EA	EA	EA	EA	EA	KS	KS	KS	KS	KS
Diferenciacijos laipsnis	G2	G1	G1	G1	G2	Nenustatytas	Nenustatytas	G3	Nenustatytas	G3
Metastazės sritiniuose limfmazgiuose	Nėra	Nėra	Nėra	Yra	Nėra	Nėra	Nėra	Nėra	Nėra	Yra
Limfovaskulinė invazija	Nėra	Nėra	Nėra	Nėra	Yra	Nėra	Nėra	Nėra	Nėra	Yra
Invazija į miometriumą	Nėra	Nėra	Nėra	Yra	Yra	Nėra	Nėra	Nėra	Yra	Yra

EA – endometroidinė adenokarcinoma; KS – karcinosarkoma

# UŽRAŠAMS

# UŽRAŠAMS

Vilniaus universiteto leidykla  
Saulėtekio al. 9, LT-10222 Vilnius  
El.p. [info@leidykla.vu.lt](mailto:info@leidykla.vu.lt),  
[www.leidykla.vu.lt](http://www.leidykla.vu.lt)  
Tiražas 20 egz.