

P R A C E O R Y G I N A L N E  
*ginekologia*

# Rak błony śluzowej trzonu macicy u chorych po przebytej chorobie nowotworowej – aspekty kliniczne i molekularne

Endometrial cancer in patients after previous neoplastic disease  
– clinical and molecular aspects

Sylwia Łapińska-Szumczyk<sup>1</sup>, Anna Supernat<sup>2</sup>, Anna J Żaczek<sup>2</sup>, Hanna Majewska<sup>3</sup>,  
Jacek Gulczyński<sup>4</sup>, Sambor Sawicki<sup>1</sup>, Wojciech Biernat<sup>3</sup>, Dariusz Wydra<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Ginekologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Gdańsk, Polska

<sup>2</sup> Katedra Biotechnologii Medycznej, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Gdańsk, Polska

<sup>3</sup> Zakład Patomorfologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Gdańsk, Polska

<sup>4</sup> Zakład Patologii i Neuropatologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Gdańsk, Polska

## Streszczenie

**Cel pracy:** Dokonano analizy parametrów klinicznych i molekularnych chorych na raka błony śluzowej trzonu macicy operowanych w Katedrze i Klinice Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Ginekologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2000-2010, u których rak błony śluzowej trzonu macicy rozwinął się jako kolejny nowotwór po uprzednio leczonej innej chorobie nowotworowej, a następnie porównano je z grupą chorych, u których rak trzonu macicy był jedynym rozpoznany w ciągu życia nowotworem.

**Materiał i metodyka:** Materiał stanowiło 456 fragmentów tkanki nowotworowej pobranej od pacjentek operowanych z powodu raka błony śluzowej trzonu macicy. Podjęto próbę oceny ewentualnej odrębności molekularnej procesu nowotworowego endometrium w grupie pacjentek, u których wcześniej doszło do rozwoju innego nowotworu złośliwego.

**Wyniki:** Stwierdzono zależność między określonymi parametrami klinicznymi (otyłość, stopień zaawansowania klinicznego nowotworu). Na poziomie molekularnym wydzielone grupy nie różniły się.

**Wnioski:** Chociaż mogłoby się wydawać, że nowotwór złośliwy rozwijający się u pacjenta, który był już leczony z powodu choroby nowotworowej, powinien się charakteryzować odmiennieścią molekularną od zmiany rozwijającej się jako jedyna w życiu danego człowieka, w badaniach własnych nie stwierdzono takiej zależności. Jednocześnie rak trzonu macicy rozwijający się u kobiet, które przebyły uprzednio inną chorobę nowotworową klinicznie charakteryzował się większą agresywnością biologiczną: rozpoznawanie następowało w wyższych stopniach klinicznego zaawansowania choroby, częściej stwierdzano przerzuty do innych narządów, krótszy był również czas przeżycia.

Słowa kluczowe: **rak trzonu macicy / kolejny nowotwór / badania molekularne /**

## Autor do korespondencji:

Sylwia Łapińska-Szumczyk  
Klinika Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Ginekologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego,  
ul. Kliniczna 1a, 80-402 Gdańsk, Polska  
tel. +48 605 407 184  
e-mail: slapin@wp.pl

Otrzymano: 20.10.2015  
Zaakceptowano do druku: 11.11.2015

Sylwia Łapińska-Szumczyk et al. Rak błony śluzowej trzonu macicy u chorych po przebytej chorobie nowotworowej – aspekty kliniczne i molekularne.

## Abstract

**Objectives:** Analysis of clinical and molecular parameters in endometrial cancer (EC) patients, operated on between 2000-2010 at the Department of Gynecology, Gynecologic Oncology and Gynecologic Endocrinology (Medical University of Gdansk), in whom EC developed as another tumor after previously diagnosed neoplastic disease. We compared patients with EC developing as primary and secondary disease.

**Material and methods:** The material consisted of 456 tumor fragments collected from EC patients. An attempt has been made to assess the possible molecular distinction between primary and secondary EC.

**Results:** A relationship between specific clinical parameters (obesity, clinical stage) was observed but the groups did not differ at the molecular level.

**Conclusions:** Although it might seem that malignant tumors developing in patients who had already been treated for cancer should be characterized by molecular dissimilarity, no such relationship was detected in our study. At the same time, EC developing as a secondary disease was clinically characterized by a more aggressive behavior, i.e. more advanced stages at diagnosis, higher likelihood of metastases, and a shorter survival time.

Key words: **endometrial cancer / secondary neoplasm / molecular analysis /**

## Wstęp

Występowanie kilku pierwotnych nowotworów u tej samej osoby zostało po raz pierwszy opisane przez Billrotha pod koniec XIX wieku („*Die allegemeine chirurgische Pathologie und Therapie in 51 Vorlesungen: ein Handbuch für Studierende und Ärzte*”, Berlin 1889). Istnieją doniesienia na temat zjawiska współistnienia kilku pierwotnych nowotworów złośliwych, brakuje jednak badań oceniających ewentualną odrębność molekularną nowotworów trzonu macicy lub predyspozycji klinicznych chorych, u których wcześniej stwierdzono proces złośliwy o innej lokalizacji narządowej. Według danych literaturowych, w grupie kobiet z rakiem trzonu macicy, odsetek chorych z drugim, pierwotnym nowotworem wynosi od około 10% do nawet 21,9% – 22,7% [1]. Przerzuty nowotworów innych narządów do narządu płciowego są rzadkie i z reguły dotyczą jajnika [2, 3]. Do trzonu macicy najczęściej przerzutują nowotwory złośliwe sutka lub przewodu pokarmowego (drogą krwionośną), jajnika (drogą chłoną) lub szyjki macicy, jajowodu, pęcherza moczowego lub odbytnicy (przez ciągłość) [2, 3].

## Cel pracy

Celem pracy była ocena profilu klinicznego i molekularnego kobiet chorych na raka błony śluzowej trzonu macicy, u których wcześniej stwierdzono rozwój innego, pierwotnego nowotworu złośliwego oraz ich analiza porównawcza w stosunku do grupy chorych, u których rak trzonu macicy był jedynym, stwierdzonym nowotworem złośliwym. Podjęto próbę odpowiedzi na pytanie, czy w przypadku raka trzonu macicy występującego u kobiet, u których rozwinął się również inny nowotwór złośliwy, można mówić o jego odmienności w aspekcie czynników klinicznych oraz molekularnych.

## Materiał i metodyka

Materiał stanowiło 456 fragmentów tkanki nowotworowej pobranej od pacjentek operowanych z powodu raka błony śluzowej trzonu macicy w obecnej Katedrze i Klinice Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Ginekologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2000-2010. U każdej chorej pierwszym etapem leczenia był zabieg usunięcia

macicy z przydatkami, w niektórych przypadkach uzupełniony o usunięcie regionalnych węzłów chłonnych oraz tkanek zmienionych nowotworowo.

Dla 406 (89,0%) pacjentek dostępne były dane immunohistochemiczne (błoczki parafinowe), a dla 156 (34,2%) – dane uzyskane za pomocą qPCR i RT-qPCR (materiał mrożony). Dla 107 (23,5%) pacjentek były dostępne analizy zarówno z materiału mrożonego jak i błoczków parafinowych.

W ramach pracy dokonano kompleksowej analizy markerów związanych z proliferacją, sygnalizacją komórkową, naprawą DNA, niestabilnością genetyczną oraz inwazją. Analiza molekularna objęła oznaczenie liczby kopii 10 genów (TOP2A, ERBB1, ERBB2, ERBB3, ERBB4, MYC, CCND1, ESR1, PIK3CA, RAD21) metodą ilościowego PCR (ang. *quantitative Polymerase Chain Reaction, qPCR*), oznaczenie ekspresji 6 genów (SCGB2A2, RAD21, RUNX1, SNAI1, SNAI2, PROM1) metodą ilościowego PCR poprzedzonego odwrotną transkrypcją (RT-qPCR) oraz analizę ekspresji białek (ERBB1, ERBB2, ERBB3, ERBB4, pAKT1, MLH1, MSH2, TP53) za pomocą immunohistochemii (IHC). Dodatkowo, na podstawie danych immunohistochemicznych, dokonano oceny stopnia heterogenności guza. Szczegóły metodyki opublikowano wcześniej [4, 5, 6, 7].

W celu analizy porównawczej wyodrębniono 2 grupy chorych – pacjentki ze stwierdzonym uprzednio (tj. przed rozpoznaniem raka endometrium) drugim, niezależnym nowotworem złośliwym oraz pacjentki, u których rak trzonu macicy był jedynym, rozpoznanym procesem nowotworowym.

Analizy klinicznej dokonano w oparciu o bazę danych pacjentek uzyskaną z historii chorób archiwizowanych w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym. Dane informujące o zgonach pacjentek uzyskano z Centrum Personalizacji Dokumentów Ministerstwa Spraw Wewnętrznych Rzeczypospolitej Polskiej, dokumentacji medycznej Przychodni Przyklinicznej Kliniki Ginekologii Onkologicznej oraz informacji od członków rodzin pacjentek. Projekt badawczy został zrealizowany po uzyskaniu zgody Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym (zgoda nr NKEBN/269/2009 z dnia 14.09.2009).

Zarówno do gromadzenia, jak i przetwarzania danych zastosowano arkusz kalkulacyjny Microsoft Excel 97.

Sylwia Łapińska-Szumczyk et al. Rak błony śluzowej trzonu macicy u chorych po przebytej chorobie nowotworowej – aspekty kliniczne i molekularne.

Tabela 1. Analiza parametrów klinicznych u pacjentek z rakiem błony śluzowej trzonu macicy występującym jako jedyny lub kolejny nowotwór.

| Parametr   | Rak błony śluzowej trzonu macicy jako jedyny nowotwór | Rak błony śluzowej trzonu macicy jako kolejny nowotwór | Poziom istotności statystycznej p |
|--|---|--|-----------------------------------|
| <b>Wiek</b>  |   |  |                                   |
| poniżej 45. roku życia                                 | 25 (96,2%)  | 1 (3,8%)   | 0,77                              |
| powyżej 45. roku życia                                 | 408 (94,8%)   | 22 (5,12%)   |                                   |
| <b>Status menopauzalny</b>                             |   |  |                                   |
| przedmenopauzalny                                      | 31 (96,9%)  | 1 (3,1%)   | 0,79                              |
| okołomenopauzalny                                      | 28 (96,6%)  | 1 (3,4%)   |                                   |
| pomenopauzalny   | 371 (94,6%)   | 21 (5,4%)  |                                   |
| <b>Otyłość</b>   |   |  |                                   |
| brak   | 203 (92,7%)   | 16 (7,3%)  | <b>0,04</b>                       |
| obecna   | 227 (97,0%)   | 7 (3,0%)   |                                   |
| <b>Nadciśnienie tętnicze</b>                           |   |  |                                   |
| brak   | 153 (94,4%)   | 9 (5,6%)   | 0,72                              |
| obecne   | 278 (95,2%)   | 14 (4,8%)  |                                   |
| <b>Cukrzyca</b>  |   |  |                                   |
| brak   | 328 (95,4%)   | 16 (4,7%)  | 0,48                              |
| obecna   | 103 (93,6%)   | 7 (6,4%)   |                                   |
| <b>Typ histologiczny</b>                               |   |  |                                   |
| I  | 294 (95,8%)   | 13 (4,2%)  | 0,82                              |
| II   | 38 (95,0%)  | 2 (5,0%)   |                                   |
| <b>Zaawansowanie kliniczne według FIGO 2009</b>        |   |  |                                   |
| IA-IB  | 301 (96,8%)   | 10 (3,2%)  | <b>0,002</b>                      |
| II   | 58 (92,0%)  | 5 (7,9%)   |                                   |
| IIIA-IIIC  | 56 (94,9%)  | 3 (5,1%)   |                                   |
| IVA-IVB  | 14 (77,8%)  | 4 (22,2%)  |                                   |
| <b>Stopień zróżnicowania histologicznego (grading)</b> |   |  |                                   |
| G-1  | 202 (95,7%)   | 9 (4,3%)   | 0,52                              |
| G-2  | 167 (96,5%)   | 6 (3,5%)   |                                   |
| G-3  | 53 (93,0%)  | 4 (7,0%)   |                                   |
| <b>Naciekanie szyjki</b>                               |   |  |                                   |
| brak   | 322 (96,4%)   | 12 (3,6%)  | <b>0,03</b>                       |
| obecne   | 105 (91,3%)   | 10 (8,7%)  |                                   |
| <b>Odległe przerzuty</b>                               |   |  |                                   |
| brak   | 383 (95,8%)   | 17 (4,3%)  | <b>0,04</b>                       |
| obecne   | 40 (88,9%)  | 5 (11,1%)  |                                   |
| <b>Wywiad rodzinny</b>                                 |   |  |                                   |
| negatywny  | 244 (96,4%)   | 181 (92,8%)  | 0,08                              |
| pozytywny  | 9 (3,6%)  | 14 (7,2%)  |                                   |

## Wyniki

U 433 badanych kobiet (94,96%) nie stwierdzono występowania w przeszłości innego nowotworu złośliwego oprócz lezonego w Klinice raka endometrium; 23 pacjentki (5,04%) stanowiły grupę chorych, u których w ciągu życia, przed zdiagnozowaniem raka endometrium, doszło do rozwoju innego nowotworu o charakterze złośliwym. W tej grupie u 1 chorej zdiagnozowano więcej niż 1 dodatkowy proces nowotworowy. Była to 57-letnia pacjentka, z obciążonym nowotworowo wywiadem rodzinnym (siostra – rak narządów płciowych), leczona wcześniej z powodu raka gruczołu piersiowego, u której w trakcie zabiegu operacyj-

nego stwierdzono współistnienie gruczolakoraka endometrialnego G-1 trzonu macicy oraz raka jajnika.

Najczęściej występującym drugim nowotworem złośliwym był rak gruczołu piersiowego (10 przypadków), rak jelita grubego (3 przypadki), rak żołądka oraz rak szyjki macicy (po 2 przypadki) oraz pojedyncze przypadki raka jajnika, raka skóry, raka pęcherza moczowego, raka odbytnicy, raka tarczycy oraz *chondrosarcoma* łopatki.

Dokonano analizy poszczególnych parametrów klinicznych w obu grupach analizowanych chorych. (Tabela I). Nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności związanej z wiekiem

**Tabela II.** Analiza wyników qPCR u pacjentek z rakiem błony śluzowej trzonu macicy występującym jako jedyny lub kolejny nowotwór.

| Analizowany gen | Rak błony śluzowej trzonu macicy jako jedyny nowotwór |                    | Rak błony śluzowej trzonu macicy jako kolejny nowotwór |                    | Poziom istotności statystycznej <i>p</i> |
|-----------------|---|--------------------|--|--------------------|--|
|                 | liczba przypadków                                     | mediana dawki genu | liczba przypadków                                      | mediana dawki genu |  |
| <i>ERBB1</i>    | 141   | 0,99               | 13   | 0,95               | 0,58                                     |
| <i>ERBB2</i>    | 144   | 0,98               | 13   | 0,99               | 0,85                                     |
| <i>ERBB3</i>    | 141   | 1,02               | 13   | 0,93               | 0,11                                     |
| <i>ERBB4</i>    | 144   | 0,98               | 13   | 0,93               | 0,53                                     |
| <i>CCND1</i>    | 141   | 1,00               | 13   | 0,99               | 0,80                                     |
| <i>TOP2A</i>    | 141   | 1,00               | 13   | 0,97               | 0,13                                     |
| <i>PIK3CA</i>   | 144   | 0,96               | 13   | 0,99               | 0,65                                     |
| <i>RAD21</i>    | 144   | 0,94               | 13   | 0,93               | 0,57                                     |
| <i>MYC</i>      | 144   | 0,95               | 13   | 0,93               | 0,68                                     |
| <i>ESR1</i>     | 140   | 1,03               | 13   | 0,96               | 0,39                                     |

**Tabela III.** Analiza wyników RT-qPCR u pacjentek z rakiem błony śluzowej trzonu macicy występującym jako jedyny lub kolejny nowotwór.

| Analizowany gen | Rak błony śluzowej trzonu macicy jako jedyny nowotwór |                   | Rak błony śluzowej trzonu macicy jako kolejny nowotwór |                   | Poziom istotności statystycznej <i>p</i> |
|-----------------|---|-------------------|--|-------------------|--|
|                 | liczba przypadków                                     | mediana ekspresji | liczba przypadków                                      | mediana ekspresji |  |
| <i>SCGB2A2</i>  | 144   | 1,08              | 13   | 0,11              | 0,15                                     |
| <i>RAD21</i>    | 144   | 1,03              | 13   | 0,87              | 0,61                                     |
| <i>RUNX1</i>    | 144   | 1,06              | 13   | 0,76              | 0,49                                     |
| <i>PROM1</i>    | 144   | 1,78              | 12   | 1,42              | 0,93                                     |
| <i>SNAI1</i>    | 144   | 1,00              | 12   | 0,95              | 0,74                                     |
| <i>SNAI2</i>    | 144   | 0,93              | 12   | 0,98              | 0,80                                     |

(niezależnie od przyjętych przedziałów wiekowych) zarówno w grupie pacjentek ze stwierdzonym wcześniej innym, niezależnym nowotworem złośliwym oraz wśród pacjentek, u których rak trzonu macicy był jedynym, rozpoznany procesem nowotworowym. W obu analizowanych grupach chorych nie stwierdzono również statystycznie znamiennych różnic dotyczących występowania cukrzycy oraz nadciśnienia tętniczego.

Stwierdzono słabą korelację z otyłością – występowanie, przed rozpoznaniem raka trzonu macicy, innego złośliwego procesu nowotworowego, częściej dotyczyło pacjentek o prawidłowej masie ciała (nieotyłych).

W grupie chorych, u których dochodziło w przeszłości do rozwoju innego, złośliwego procesu nowotworowego, rak błony śluzowej trzonu macicy był rozpoznawany w wyższych stopniach klinicznego zaawansowania według FIGO (zależność znamienności statystycznie), częściej również stwierdzano naciekanie szyjki macicy oraz przerzuty odległe.

W obu grupach analizowanych chorych nie stwierdzono statystycznie znamiennej odmienności, jeżeli chodzi o występowanie poszczególnych postaci histologicznych raka endometrium oraz ich zróżnicowania histologicznego (grading). W grupie chorych, u których doszło do rozwoju raka błony śluzowej trzonu macicy oraz innego nowotworu złośliwego, częściej stwierdzano obciążony nowotworowo wywiad rodzinny, aczkolwiek nie była to zależność znamienności statystycznie.

W obu analizowanych grupach nie stwierdzono różnic mo-

lekularnych dotyczących tkanek nowotworowych pobranych z guzów nowotworowych. Zarówno w przypadku, kiedy rak endometrium był jedynym nowotworem złośliwym stwierdzonym u danej kobiety, jak i kiedy przeszła ona w przeszłości inną chorobę nowotworową, wydzielone grupy nie różniły się molekularnie ani na poziomie DNA (qPCR), ani RNA (RT-qPCR), ani białek. Nie zaobserwowano też różnic pod względem heterogenności guzów nowotworowych. (Tabela II, Tabela III, Tabela IV).

Dokonano analizy przeżycia kobiet, u których rak trzonu macicy był jedyną bądź kolejną w życiu chorobą nowotworową. Stwierdzono, iż w przypadku, kiedy rak endometrium był kolejnym nowotworem złośliwym, wiązało się to z gorszym rokowaniem i krótszym przeżyciem chorych, aczkolwiek różnica ta nie osiągnęła poziomu znamienności statystycznej. (Rycina 1).

## Dyskusja

Rozwój nowotworu jest zjawiskiem złożonym i wieloetapowym, związanym ze współdziałaniem czynników genetycznych i epigenetycznych, które zaburzają procesy podziału, dojrzewania, starzenia się i śmierci komórek. Długotrwała akumulacja błędów upośledza funkcjonowanie istotnych szlaków komórkowych. Według autorów, długowieczność i zmiana stylu życia społeczeństwa, zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju choroby nowotworowej, ponieważ powstanie populacji uszkodzonych komórek zajmuje określony czas [8]. Jednocześnie, poprawa wyników leczenia poszczególnych nowotworów złośliwych

Sylwia Łapińska-Szumczyk et al. Rak błony śluzowej trzonu macicy u chorych po przebytej chorobie nowotworowej – aspekty kliniczne i molekularne.

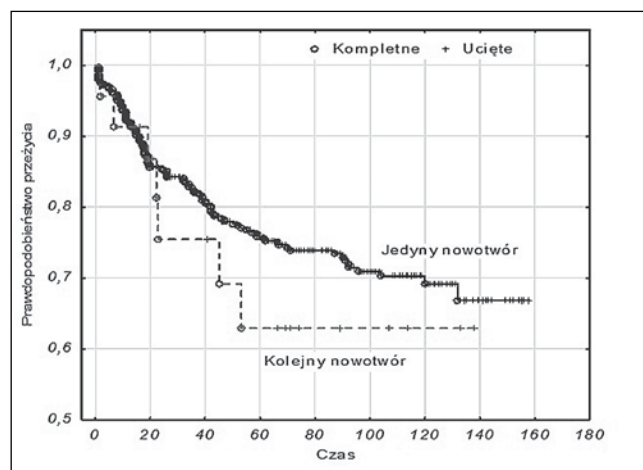
**Tabela IV.** Analiza wyników IHC u pacjentek z rakiem błony śluzowej trzonu macicy występującym jako jedyny lub kolejny nowotwór.

| Analizowany parametr      | Rak błony śluzowej trzonu macicy jako jedyny nowotwór | Rak błony śluzowej trzonu macicy jako kolejny nowotwór | Poziom istotności statystycznej <i>p</i> |
|---------------------------|---|--|--|
|                           | liczba przypadków (%)                                 | liczba przypadków (%)                                  |  |
| <b>Ścieżka PI3K AKT</b>   |   |  |  |
| nieaktywna                | 276 (94,9%)   | 15 (5,2%)  | 0,57                                     |
| aktywna                   | 102 (96,2%)   | 4 (3,8%)   |  |
| <b>System naprawy DNA</b> |   |  |  |
| nieaktywny                | 291 (95,1%)   | 15 (4,9%)  | 0,85                                     |
| aktywny                   | 88 (94,6%)  | 5 (5,4%)   |  |
| <b>Dysfunkcja TP53</b>    |   |  |  |
| brak                      | 227 (94,6%)   | 13 (5,4%)  | 0,64                                     |
| obecna                    | 153 (95,6%)   | 7 (4,38%)  |  |
| <b>Heterogenność guza</b> |   |  |  |
| nieobecna                 | 298 (94,9%)   | 16 (5,1%)  | 0,99                                     |
| obecna                    | 37 (94,9%)  | 2 (5,1%)   |  |

(wykrywanie we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego, skrining, zwiększona wyleczalność), zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju kolejnej choroby nowotworowej w dalszym okresie życia człowieka. Stąd, coraz liczniejszą kategorię pacjentów, zaczynają stanowić chorzy z kolejnym, pierwotnym nowotworem złośliwym [9]. Jednym z zagadnień epidemiologii nowotworów jest próba odpowiedzi na pytanie, u których pacjentów z danym nowotworem złośliwym istnieje zwiększone ryzyko rozwoju drugiego, pierwotnego nowotworu oraz jaki może być przebieg choroby.

Uważa się, że pewne nowotwory złośliwe, o różnej lokalizacji narządowej, mogą rozwijać się na „wspólnym” podłożu: predyspozycji osobniczych, czynników wirusowych, hormonalnych lub genetycznych [1]. Analiza 2347 chorych na raka trzonu macicy, przeprowadzona przez Re i wsp., wykazała zwiększone ryzyko rozwoju raka gruczołu piersiowego lub raka jelita grubego jako drugiego, pierwotnego nowotworu [1]. Podobnego zdania są DiSaia i Creasman [10]. Pierwotny nowotwór w obrębie jelita grubego, gruczołu sutkowego lub jajnika może współistnieć z rakiem trzonu macicy lub rozwijać się w okresie późniejszym, podobnie jak sytuacja odwrotna, ponieważ u chorych na raka sutka lub raka jajnika występuje zwiększone ryzyko rozwoju raka endometrium [10, 11]. Zwiększone ryzyko rozwoju raka trzonu macicy i raka gruczołu piersiowego u danej chorej może wskazywać na podobną etiologię obu tych nowotworów, być może mutacje w tych samych, predysponujących genach [1, 12]. W materiale własnym stwierdzono 10 przypadków raka gruczołu piersiowego oraz 6 przypadków nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego (rak jelita grubego, rak odbytnicy, rak żołądka), które poprzedziły rozpoznanie raka trzonu macicy.

Badania Annegers JF i Malkasian GD, przeprowadzone w grupie 1192 chorych na raka trzonu macicy, również wykazały zwiększoną częstość występowania wśród nich raka piersi oraz raka jelita grubego / odbytnicy, aczkolwiek całkowite ryzyko rozwoju drugiego, niezależnego procesu nowotworowego nie było większe niż w populacji ogólnej [13]. Ze względu na postępowanie w diagnostyce i leczeniu raka gruczołu piersiowego obserwuje się spadek umieralności oraz wydłużenie przeżycia kobiet chorujących na ten nowotwór, co pozwala na rozwój kolejnego pro-



**Rycina 1.** Krzywe Kaplan-Meiera reprezentujące przeżycia pacjentek z rakiem błony śluzowej trzonu macicy występującym jako jedyny i jako kolejny nowotwór ( $p=0,37$ ).

cesu złośliwego w dalszym etapie życia. Jedną z form leczenia raka piersi, po leczeniu operacyjnym jest tamoksifen stosowany w monoterapii lub w połączeniu z preparatami z grupy agonistów gonadoliberyny, który jest traktowany jako czynnik ryzyka rozwoju raka endometrium [14]. Jednocześnie grupa kobiet ze stwierdzonym rakiem endometrium oraz innym procesem złośliwym charakteryzowała się określonymi cechami klinicznymi - otyłością oraz brakiem przeżytych porodów. Związek otyłości z rozwojem zarówno raka trzonu macicy, jak i innych nowotworów złośliwych jest udowodniony. Wykazano, że stężenie androstendionu oraz estrogenów w surowicy krwi istotnie koreluje z masą ciała kobiet pomenopauzalnych, zaś aromatyzacja androstendionu do estronu w komórkach tłuszczowych jest zasadniczym mechanizmem produkcji estrogenów w tym okresie życia [15]. Stąd niezwykle interesujący w badaniach własnych jest brak takiej korelacji z otyłością – rozwój raka trzonu macicy po uprzednio rozpoznanej chorobie nowotworowej stwierdzono w grupie kobiet o prawidłowej masie ciała (nieotyłych]. Jednocześnie, w obu analizowanych grupach chorych nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic dotyczących pewnego profilu klinicznego pacjentek tj. występowania cukrzycy oraz nadciśnie-

nia tętniczego. Pomimo że zdecydowana większość przypadków raka trzonu macicy jest rozpoznawana w okresie pomenopauzalnym [16], a jednocześnie wydłużenie czasu życia społeczeństwa i poprawa wyników leczenia chorób nowotworowych sprzyja rozwojowi kolejnego nowotworu w dalszym okresie życia, w badaniach własnych nie stwierdzono, aby rak trzonu macicy po uprzednio leczonej chorobie nowotworowej miał statystycznie częściej występować u starszych pacjentek. W grupie chorych, u których doszło do rozwoju raka błony śluzowej trzonu macicy oraz innego nowotworu złośliwego, częściej stwierdzano obciążony nowotworowo wywiad rodzinny, aczkolwiek nie była to zależność znamienna statystycznie. Podobną, słabą zależność zaobserwowali Hemminki i wsp. [9].

Wśród niewielkiego odsetka chorych na raka trzonu macicy stwierdzono wcześniejsze występowanie nowotworów, których rozwoju nie można powiązać ani z narządem płciowym ani z wpływem hormonów steroidowych (rak skóry, rak pęcherza moczowego, rak tarczycy oraz *chondrosarcoma* łopatki). Podobne doniesienia przedstawił również Hemminki K i wsp. [9]. Wydaje się, że w tych przypadkach można sugerować pewne predyspozycje osobnicze, decydujące o rozwoju kilku, niezależnych nowotworów.

Współczesne badania pozwoliły na poznanie zmian molekularnych, prowadzących do rozwoju określonego typu nowotworu, jego przebiegu oraz ustalenia ryzyka wznowy. W badaniach własnych podjęto próbę odpowiedzi na pytanie, czy rak trzonu macicy występujący u kobiet, u których wcześniej rozwinął się inny, pierwotny nowotwór złośliwy, charakteryzuje się odrębnością molekularną od procesu złośliwego endometrium występującego jako jedyny w życiu danej kobiety. Okazało się, że obie analizowane grupy nie różniły się molekularnie zarówno na poziomie DNA (qPCR), jak i RNA (RT-qPCR) oraz białek. Nie zaobserwowano też różnic pod względem heterogenności obu grup tkanek nowotworowych. Zdaje się więc, że analizowane grupy nie charakteryzują się wyodrębnionymi szlakami molekularnymi, których aktywacja wiązałaby się bezpośrednio z większą podatnością na rozwinięcie kolejnego nowotworu i jest to prawdziwe zarówno dla markerów związanych z proliferacją (ERBB1, ERBB2, ERBB3, ERBB4, MYC, CCND1, PI3KCA, ESR1, SCGB2A2), sygnalizacją komórkową, naprawą DNA (MLH1, MSH2), niestabilnością genetyczną (RAD211, RUNX1, TOP2A, TP53) oraz inwazją (SNAI1, SNAI2, PROM1), jak i ze sposobem utkania guza – stopniem jego heterogenności.

Jednocześnie dała się zauważyć pewna większa „agresywność biologiczna” raka endometrium w grupie chorych z przebyłą uprzednią inną chorobą nowotworową. Co prawda, nie stwierdzono statystycznie znamiennej odmienności, jeżeli chodzi o występowanie poszczególnych postaci histologicznych raka endometrium oraz zróżnicowania histologicznego (*grading*), jednak w grupie chorych, leczonych wcześniej z powodu innej choroby nowotworowej, rak błony śluzowej trzonu macicy był rozpoznawany w wyższych stopniach klinicznego zaawansowania według FIGO (zależność znamienna statystycznie), częściej również stwierdzano naciekanie szyjki macicy oraz przerzuty odległe. Analiza krzywych przeżycia wykazała, iż w przypadku, kiedy rak endometrium był kolejnym nowotworem złośliwym, zdawało się to wiązać z gorszym rokowaniem i krótszym przeżyciem chorych. Jednocześnie mała ilość przypadków raka trzonu macicy występującego jako kolejny nowotwór powoduje ograniczenie analiz (wielokrotnie wyniki są nieistotne statystycznie).

## Wnioski

Chociaż mogłoby się wydawać, że nowotwór złośliwy rozwijający się u pacjenta, który był już leczony z powodu choroby nowotworowej, powinien się charakteryzować odmiennością molekularną od zmiany rozwijającej się jako jedyna w życiu danego człowieka, w badaniach własnych nie stwierdzono takiej zależności.

Jednocześnie rak trzonu macicy rozwijający się u kobiet, które przebyły uprzednio inną chorobą nowotworową klinicznie charakteryzował się większą agresywnością biologiczną: rozpoznanie następowało w wyższych stopniach klinicznego zaawansowania choroby, częściej stwierdzano przerzuty do innych narządów, krótszy był również czas przeżycia.

## Oświadczenie autorów:

1. Sylvia Łapińska-Szumczyk – autor koncepcji i założeń pracy, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa, zebranie materiału – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Anna Supernat – autor koncepcji i założeń pracy, zebranie materiału, analiza statystyczna wyników, przechowywanie dokumentacji, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa.
3. Anna J. Zaczek – autor koncepcji i założeń pracy, zebranie materiału, analiza statystyczna wyników, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa.
4. Hanna Majewska – opracowanie koncepcji i założeń badań, wykonanie badań laboratoryjnych, przechowywanie dokumentacji.
5. Jacek Gulczyński – wykonanie badań laboratoryjnych, opracowanie wyników badań, przechowywanie dokumentacji.
6. Sambor Sawicki – analiza i interpretacja danych, weryfikacja manuskryptu.
7. Wojciech Biernat – współautor koncepcji i założeń pracy, zbieranie materiału.
8. Dariusz Wydra – analiza i interpretacja danych, ostateczna weryfikacja i akceptacja manuskryptu.

**Źródło finansowania:** Praca była finansowana: grant KBN N N40751538.

**Konflikt interesów:** Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

## Piśmiennictwo

1. Re A, Taylor TH, DiSaia PhJ, [et al.]. Risk for Breast and Colorectal Cancers Subsequent to Cancer of the Endometrium in a Population – Based Case Series. *Gynecol Oncol.* 1997, 66, 255-257.
2. Horn LC, Einkenel J, Baier D. Endometrial Metastasis from Breast cancer in a Patient Receiving Tamoxifen Therapy. *Gynecol Obstet Invest.* 2000, 50, 138-138.
3. Novak E. Adenocarcinoma of the Uterus. In: *Gynecological and Obstetrical Pathology.* Ed. Novak E. Philadelphia: Saunders Company. 1947, 225-241.
4. Supernat A, Łapińska-Szumczyk S, Majewska H, [et al.]. Tumour heterogeneity at protein level as an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Translational Oncology.* 2014, 7 (5), 613-619.
5. Supernat A, Łapińska-Szumczyk S, Majewska H, [et al.]. A multimarker qPCR platform for the characterisation of endometrial cancer. *Oncology Reports.* 2014, 31 (2), 1003-1013.
6. Supernat A, Łapińska-Szumczyk S, Majewska H, [et al.]. Epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cells in endometrial cancer. *Anticancer Research.* 2013, 33 (12), 5461-5469.
7. Łapińska-Szumczyk S, Supernat A, Zaczek A, [et al.]. Rak błony śluzowej trzonu macicy u młodych kobiet – aspekty kliniczne i molekularne. *Ginekol Pol.* 2014, 85 (10), 754-759.
8. Jankowska A. Biologia i genetyka nowotworów. W: *Praktyczna ginekologia onkologiczna.* Red. Spaczynski M, Nowak-Markwitz E, Kędzia W. Poznań: Wielkopolskie Towarzystwo Onkologii Ginekologiczne, 2012, 9-17.
9. Hemminki K, Aaltonen L, Li X. Subsequent Primary Malignancies after Endometrial Carcinoma and Ovarian Carcinoma. *Cancer.* 2003, 97 (10), 2432 - 2439.
10. DiSaia PJ, Creasman WT. Rak gruczołowy macicy. W: *Ginekologia onkologiczna.* Eds. DiSaia PJ, Creasman WT. Lublin: Wyd. Czelej, 1999, 169-208.
11. Creasman WT, Weed JC Jr. Carcinoma of endometrium (FIGO stages I and II): clinical features and management. In: *Gynecologic Oncology* (Coppelson M. ed.). London: Churchill, Livingstone. 1992, 775-789.
12. Huang SJ, Berek JS, Fu YS. Pathology of endometrial carcinoma. In: *Gynecologic Oncology.* Ed. Coppelson M. London: Churchill, Livingstone. 1992, 753-774.
13. Annergren JF, Malkasian GD. Patterns of Other Neoplasia in Patients with Endometrial Carcinoma. *Cancer.* 1981, 48 (1), 856-859.
14. Boratyn-Nowicka A, Słodowski K, Ulman-Włodarz I. Macierzyństwo po leczeniu raka piersi. *Ginekol Pol.* 2015, 86, 72-76.
15. MacDonald PC, Edman CD, Hensel DL, [et al.]. Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1978, 130, 448-455.
16. Barakat RR, Grigsby PW, Sabbatini P, Zaino RJ. Corpus: epithelial tumors. In: *Principles and practice of gynecologic oncology.* Eds. Hoskins W, Perez C, Young R. Philadelphia: Lippincott. 2000, 919-960.