

Рак эндометрия: гетерогенность и генетические маркеры.

Чернобровкина А.Е., Свирин Н.А.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». 197758, Санкт-Петербург, посёлок Песочный, Ленинградская ул., д. 68а, лит. А, nponkcentr@zdrav.spb.ru

Резюме

Проводится оценка молекулярно-генетического тестирования для определения прогностических и предиктивных характеристик различных генетических вариантов рака эндометрия.

В последнее время решение этой проблемы во многом связывают с медико-генетическими исследованиями, направленными на изучение роли наследственной предрасположенности к развитию рака эндометрия и выявлению лиц с потенциально высоким риском заболевания. Все это подтверждает необходимость проведения дальнейшего изучения генетических основ рака эндометрия, которое позволит оптимизировать алгоритмы ранней диагностики, патогенетически обоснованной профилактики и лечебных мероприятий.

Подводя итоги, следует признать, что мутационный фон рака эндометрия является комплексным, многофакторным и гетерогенным параметром не только между, но также и внутри каждого подтипа (I и II) РЭ.

Необходимо подчеркнуть, что указанные в данном обзоре мутации в PIK3CA, PIK3R1, KRAS и PTEN не являются специфичными, и различные поломки и их взаимодействия с известными раковыми генами на пути разгадки. Более вдумчивое понимание, что первый и второй типы РЭ являются генетически отличительными друг от друга, будет шагом навстречу к совершенствованию будущих клинических испытаний.

Ключевые слова: рак эндометрия, PIK3CA, PIK3R1, KRAS, PTEN, MSI, EGFR

Endometrial Cancer: heterogeneity and genetic markers.

Chernobrovkina A.E., Svirin N.A.

Abstract

An evaluation of molecular genetic testing to determine the prognostic and predictive characteristics of different genetic variants of endometrial cancer . Recently, a solution to this problem is largely attributed to genetic health research aimed at studying the role of genetic predisposition to the development of endometrial cancer and identify those with potentially high risk. All this confirms the need for further study of the genetic basis of cancer of the endometrium, which will optimize the algorithms of early diagnosis , pathogenesis -based prevention and treatment interventions .Summing up, it should be recognized that the mutation pattern of endometrial cancer is a complex , multifactorial and heterogeneous parameter not only between , but also within each subtype (I and II) endometrial cancer. It must be emphasized that the figures in this report mutations in PIK3CA, PIK3R1, KRAS and PTEN are not specific , and various breakdowns and their interaction with known cancer genes in the way of clues . More thoughtful understanding that the first and second types of endometrial cancer are genetically distinctive from each other, will be a step forward to improve future clinical trials

Keys: endometrial cancer, PIK3CA, PIK3R1, KRAS, PTEN, MSI, EGFR

Введение.

Важность проблемы рака эндометрия (РЭ) не только не снижается на протяжении многих лет, но и становится более острой по мере роста заболеваемости и неэффективности лечения рецидивов и распространённых форм.

РЭ занимает четвертое место среди онкологических заболеваний у женщин в США, с уровнем смертности, составившим около 8000 женщин в 2012 году, и оценен как 8-я категория в общей онкологической заболеваемости. В странах Европы он занимает 7-е место в общей онкологической заболеваемости. В целом РЭ является причиной гибели около 81000 женщин в мире [3,17].

В России за последние 10 лет отмечается неуклонный рост заболеваемости РЭ с 8,4 до 12,9 случаев на 100 тыс. населения [33].

Диагностика РЭ является наиболее доступной и рутинной в гинекологической практике. Проявление симптомов, как правило, происходит, когда заболевание ограничено маткой, а хирургический метод является основным.

Большинство случаев РЭ обнаруживаются на ранней стадии – 72%, в то время как 20% имеют метастатическое поражение региональных лимфоузлов, а 8% отдаленные метастазы. Пациентки могут быть успешно излечены при обнаружении опухоли на начальных этапах (I-II а стадия), но медицинскую и социальную проблему составляют больные с распространенным и рецидивирующим раком эндометрия.

На сегодняшний день сделано уже многое для понимания проблемы гетерогенности РЭ в целом. Накоплен огромный материал, систематизация и обобщение которого в конечном итоге позволяют ответить на многие вопросы, связанные с его этиологией и патогенезом.

По мере накопления знаний с годами происходит сдвиг научного интереса в сторону фундаментальной онкологии. Достижения которой позволили сформировать представление о том, что в основе злокачественных новообразований эндометрия лежат гормонально-метаболические нарушения, повреждения эстрогенами и эстроген-подобными соединениями генетического аппарата клетки, повышая чувствительность к воздействию канцерогенных факторов внешней среды, способных запустить процесс малигнизации [15,17].

РЭ представляет собой гетерогенную группу опухолей, что проявляется на уровне факторов риска, патогенеза, клинических проявлений, морфологических и генетических характеристик [8,60]. При этом эндокринные элементы составляют хотя, и важную, но лишь часть общей картины и взаимодействуют с комплексом молекулярно - генетических факторов [3,12].

В течение многих десятилетий отстаивалось главенствующее значение гиперэстрогении в сочетании с гиперинсулинемией/инсулинорезистентностью и избыточной продукцией андрогенов в патогенезе развития рака тела матки. На чем и основывалось деление на два патогенетических варианта центральный и периферический, при этом учитывались в основном гормонально метаболические факторы и некоторые анамнестические данные.

Деление рака эндометрия на 2 типа или два патогенетических варианта, обусловлено различием анамнестического статуса, метаболического статуса, патоморфологических особенностей - концепция Бохмана Я.В. 1983, Sherman M.E., Kurman R.J 1995, WHO 2002. По морфологическому строению принято различать два варианта опухолей эндометрия [2,4]. Подавляющее большинство (70-80%) составляют эндометриоидные аденокарциномы (I вариант, endometrioid endometrial carcinomas, EECs) [35]. Второй вариант (II тип) – неэндометриоидные аденокарциномы (non-endometrioid endometrial carcinomas, NEECs), составляющие 20-30%. В эту группу опухолей матки включены серозные, серозно-папиллярные и светлоклеточные карциномы

Таблица № 1

Дуалистическая модель рака эндометрия
Bokhman 1983, Sherman & Kurman 1995, WHO 2002

Тип I (ЕЕС)-эстроген зависимый	Тип II (НЕЕС)-эстроген независимый
Гиперплазия эндометрия	Атрофия эндометрия
Более молодой возраст	Более пожилой возраст
Использование эстрогенов в анамнезе	Эстрогены не использовались в анамнезе
Увеличенный индекс массы тела	Нормальный индекс массы тела
Повышенный уровень эстрогенов сыворотке крови	Уровень эстрогенов в сыворотке крови нормальный
ER/EP positive (80%)	ER/EP negative (90%)
Благоприятный прогноз	Неблагоприятный прогноз
Эндометриоидная карцинома, муцинозная карцинома	Серозная, светлоклеточная карцинома.

В последние годы появились многочисленные публикации по изучению генетической гетерогенности РЭ. Так, если на начало 2010 года это были единичные публикации, то к концу 2012 накоплены сотни результатов исследований опубликованных в ведущих научных журналах. Становится понятен интерес ученых, так как имеются отчетливые обнадеживающие результаты [42,46].

Указанные морфологические варианты различаются также по механизмам патогенеза и молекулярно-генетическим признакам (Табл.2). В последнее время эти два типа подробным образом охарактеризованы с точки зрения молекулярно-генетических

изменений, что позволяет определить поиск новых подходов и мишеней в терапии и прогнозе РЭ.

Таблица № 2

Молекулярно-генетические признаки патогенетических вариантов РЭ

	I (ЕЕС)	II (NEEC)
HER-2/neu (гиперэкспрессия)	3%	18%
MSI	20-45	0-5
Экспрессия EGFR	46%	34%
Мутации p53	5-10%	80-90%
Плоидность	67% диплоидны	45% диплоидны
Потеря ф-ии PTEN	50-80%	10-11%
Инактивация p16	10%	40%
Мутации K-ras	11-26%	0-2%
Снижение или отсутствие экспрессии Е-кадгерина	5-20%	62-87%
Бета-катенин	18-47%	0

1. Ключевые гены при I типе эндометриоидных аденокарцином (ЕЕС)

Первый тип аденокарцином эндометрия охарактеризован в последнее время с точки зрения патогенеза как процесс избыточной продукции эстрогенов, в сочетании с гормонально-метаболическими нарушениями и известными генетическими маркерами. Опухолям первого типа, как правило, предшествует гиперплазия эндометрия. Типичные молекулярно-генетическими нарушения для каждого типа РЭ представлены в таблице №2.

1.1 Микросателлитная нестабильность (MSI – microsatellite instability).

Мутации в генах стабильности – раннее событие канцерогенеза, генерирующее серию вторичных мутаций в различных генах и особый вид нестабильности структуры ДНК в форме высокой вариабельности структуры нуклеотидных микросателлитов, так называемой микросателлитной нестабильности [55]. MSI выявляется при новообразованиях толстой кишки, эндометрия, яичника, головного мозга и т.д. [46, 40, 38]. Появление MSI отражает дефицит системы репарации ДНК в клетке и свидетельствует о высокой вероятности возникновения трансформирующих мутаций по всему гену.

Причиной MSI является инактивация генов, ответственных за репарацию ДНК, таких как MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 [19,23,59,74], при этом происходит утрата выработки функциональных белков (протеинов), осуществляющих репарацию нуклеотидных поломок, при репликации.

Эти нарушения приводят к изменениям в количестве нуклеотидных повторов, обнаруженных в кодирующих и не кодирующих участках многих генов, а далее к инактивации (подавлению, нарушению функции) опухолевых генов – супрессоров. MSI проявляется изменением длины коротких ди- и тринуклеотидных повторов ДНК и выявляется при помощи стандартной панели генетических маркеров. Маркер BAT26 обладает, по мнению Имянитова Е.Н. (2010 г.), почти 100%-й чувствительностью и специфичностью [78]. При обнаружении множественных мутаций микросателлитов целесообразно применять иммуногистохимическое окрашивание генов MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. MSI часто обнаруживается в 1 типе РЭ (в 20-45%), и очень редко при 2 типе опухолей (0-5%) [10,49].

По сравнению с другими типами опухолей, такими как колоректальные раки, в которых микросателлитный статус в ответ на химиотерапию и исход является предсказуемым [27,74], роль микросателлитной нестабильности в РЭ остается до конца неизученной. Прогностическое и предиктивное значение определения микросателлитного

статуса в отношении выживаемости и ответа на специфические режимы химиотерапии остается до сих пор спорным вопросом [68]. Вероятно, существует прямая положительная зависимость между микросателлитной нестабильностью и благоприятным исходом заболевания.

Можно предположить связь и высокий наследственный риск возникновения РЭ и колоректального рака у женщин с синдромом Линча (наследственный неполипозный колоректальный рак), когда механизм развития опухоли идет по пути возникновения множества мутаций микросателлитной нестабильности при наличии соответствующих мутаций в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2.

Понятие кумулятивный риск определяет вероятность развития опухоли в результате накопления мутаций в организме и возникновения каскада генетических поломок, обладающих сходным механизмом повреждающего действия.

Кумулятивные риски, возникающие в течение жизни, способные привести к развитию колоректального рака и рака эндометрия при синдроме Линча.

Оба рак яичников и РЭ не редко возникают как часть одного аутосомно доминантного наследуемого синдрома Линча или наследуемого неполипозного колоректального рака. Причиной возникновения синдрома Линча являются наследственные мутации одного из нескольких генов сигнального пути MMR (т.н. mismatch репарации ДНК), таких как MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2, что впоследствии служит риском малигнизации в толстой кишке, эндометрии, яичников, почки, желудка и др.

Колоректальный рак рассматривается как первичный рак при синдроме Линча, однако в семьях женщин с синдромом Линча, риск возникновения РЭ равен или даже увеличивается по сравнению с колоректальным раком, и даже в более чем 50 % случаев, у данной группы женщин именно первичным раком является рак эндометрия или рак яичников (см. таб.3).

Таблица №3

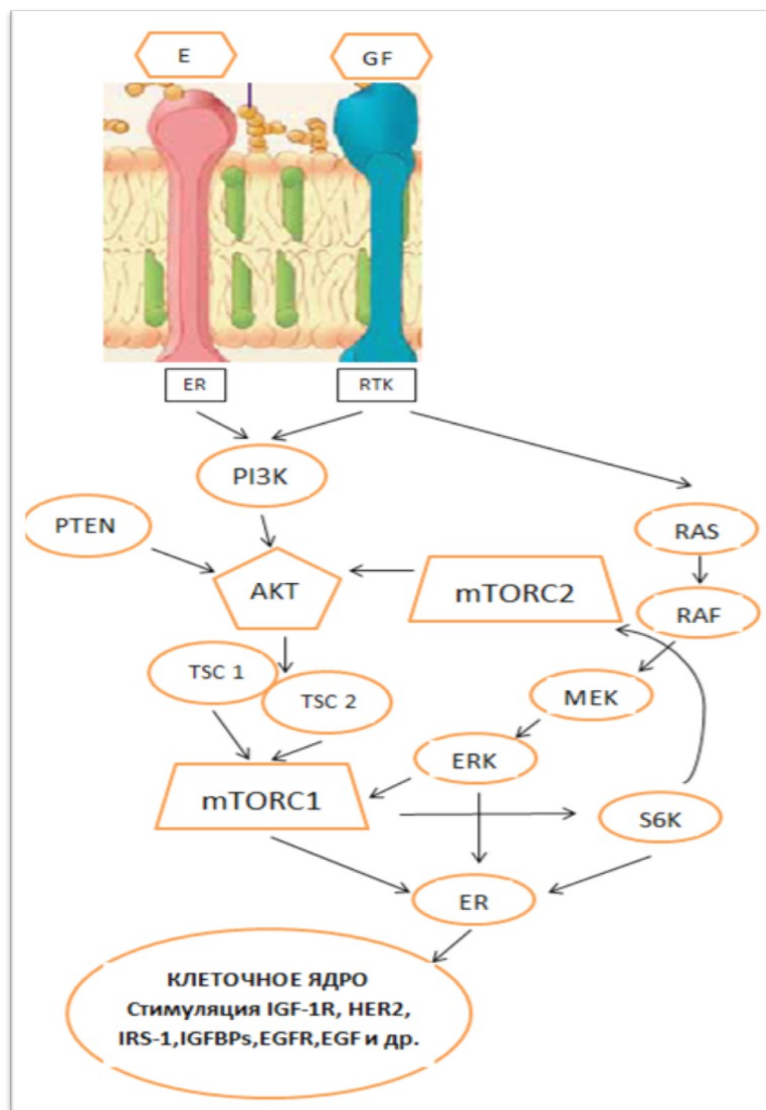
Исследования	Генный дефект	Колоректальный рак	Рак эндометрия
Aarnio et al. [1] 1999	hMLH1, hMSH2	Муж – 100 % Жен – 54 %	60 %
Baglietto et al. [5] 2010	hMSH6	Муж – 44 % Жен – 20 %	44 %
Choi et al. [16] 2009	hMLH1, hMSH2	Муж – 67 %	-

		Жен – 51 %	
Dunlop et al. [20] 1997	hMLM, hMSH2	Муж -74%	42 %
		Жен – 30%	
Hampel et al. [25] 2005	hMLH1, hMSH2	Муж – 69 %	54 %
		Жен – 52 %	
Hendriks et al.[28] 2004	hMLH1	Муж – 65 %	27 %
		Жен –53%	
	hMSH2	Муж – 65 %	40 %
		Жен –53 %	
	hMSH6	Муж – 69 %	71 %
		Жен –30 %	
Vasen et al. [69] 1996	hMLH1, hMSH2	Муж – 92 %	42% hMLH1,
		Жен –83%	61% hMSH2

Основная клиническая трудность состоит в анамнестическом выявлении таких пациенток, в семьях которых были случаи наследственного неполипозного колоректального рака. Одним из решений проблемы ранней диагностики становится своевременное выполнение профилактических колоноскопий и онкологической настороженности в плане выявления РЭ.

Рисунок 1.

1.2 Сигнальный путь m-TOR.



Наиболее частыми aberrациями является активация сигнального каскада Фосфатидил-инозитол-3киназа/серин/треониновая киназа для рапамицина P13K/PTEN/AKT/ mTor (см. рис. 1).

1.3 Потеря функции PTEN.

Изучение механизмов действия рапамицина, в качестве иммуноподавляющего препарата при трансплантации почки в 90-х годах привело к абсолютно неожиданным результатам. Оказалось, что данный антибиотик ингибирует клеточный белок, которому ученые дали название - TOR или англ. FKBP12-Rapamycin-associated Protein. Он представляет собой крупный белок (289 кД), относящийся к семейству PIKK липид-протеиновая фосфотаза.

Белок PTEN был идентифицирован, как ген опухолевой супрессии, локализованный на хромосоме 10 в банде q 22-24. Он связан с клеточной мембраной и

основной его функцией является сигнальная трансдукция - передача сигнала от одной клетки к другой.

Семейство PIKK киназ в клетках млекопитающих представлено mTOR [12,14,56,18]. Сигнальный путь опосредованный киназой PI3K-фосфотидаинозит-3-киназа, передает сигналы, которые регулируют рост, выживание и деление клеток.

PTEN действует как негативный регулятор сигнального пути PI3K, кодирует фосфатазу, которая является антагонистом сигнального пути PI3K/AKT – фосфадитол-инозитол -3 киназа и АКТ. PTEN преимущественно дефосфорилирует PtdIns (3, 4, 5) P3 в положении 3', однако может дефосфорилировать и PtdIns (3,4) P2, ингибируя mTOR [64,21]. Снижение активности PTEN вызывает увеличение клеточной пролиферации, клеточной выживаемости и ангиогенеза.

Сигнальный путь PTEN

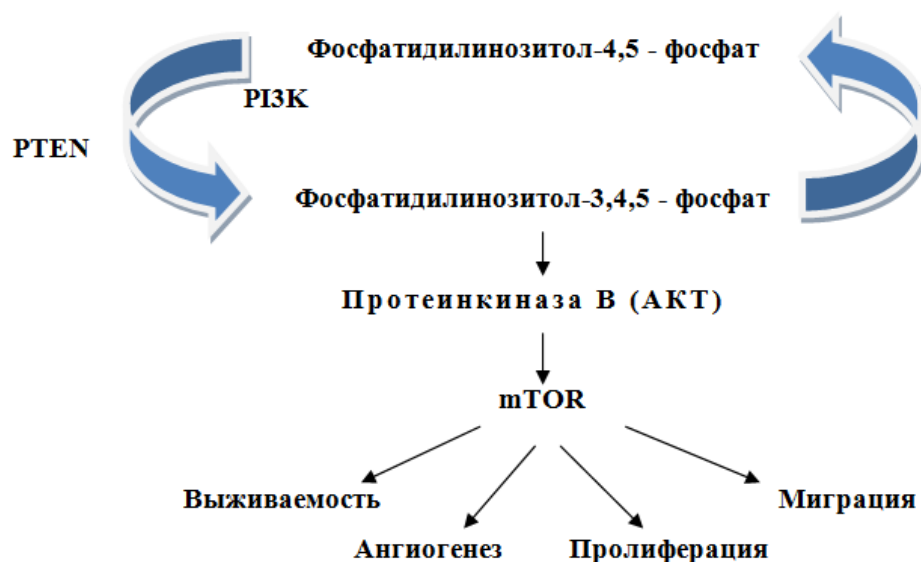


Рисунок 2.

Потеря функции PTEN (см. рис. 2) имеет различные механизмы: мутация, потеря генетического материала (присоединение к ДНК метильной группы), что приводит к потере экспрессии белка. Мутации, которые инактивируют PTEN, пролонгируют сигналы PI3K и облегчают развитие рака, потеря гетерозиготности в этом локусе была найдена при нескольких спонтанных опухолях у человека (рак простаты и молочной железы, глиобластомы, меланомы и опухоли эндометрия). Поэтому инактивация PTEN выполняет основополагающую роль в канцерогенезе, экспрессия модулируется эстрогенами и прогестероном.

Факт, что экспрессия PTEN не является предиктивным маркером для предсказания ответа на химиотерапию, может быть связан с недостаточной специфичностью и

чувствительностью антител к PTEN в процессе иммуногистохимического анализа в образцах тканей, фиксированных в формалиново-парафиновой среде. Часто он ассоциирован с MSI. Необходимо отметить, что в некоторых исследованиях отмечались более высокие уровни мутаций PTEN в опухолях с MSI (40-86%), чем в тех опухолях, в которых не наблюдалось MSI (11-40%) [9]. Мутации гена PTEN от 60-86% случаев обнаружены вместе с MSI в ЕЕСа. Опухоли, где не обнаруживается MSI мутации гена PTEN составляют 24-35%.

Мутации PTEN встречались в 57-83% в эндометриоидных карциномах [51,56,57] по сравнению с 10% мутаций при втором типе [68], приведших к увеличению активации сигнального пути P13K/PTEN/АКТ/ mTог [69]. Инактивация PTEN, как свидетельствуют данные литературы, присутствует на ранних стадиях развития эндометриоидной карциномы, и до 55% в атипических гиперплазиях находят мутации в PTEN [23,50, 38, 46].

Если имеется сочетание мутаций PTEN и нарушение сигнального пути K-ras, то отмечается эффект синергизма в процессе развития эндометриальных опухолей.

1.4 Мутации K-ras.

KRAS — протоонкоген, представитель семейства белков Ras. Белок KRAS представляет собой ГТФ (гуанозиновую трифосфатазу) и является компонентом многих путей передачи сигнала. KRAS имеет изопрениловую группу на С-конце и обычно связан с клеточными мембранами. KRAS действует как «молекулярный переключатель», после включения он активирует белки, необходимые для фактора роста и другие пути, такие, как C-Raf и P13K. KRAS связывает GTP в активном состоянии и может превращать его в GDP. После превращения GTP в GDP, белок KRAS «выключается». Скорость превращения обычно низкая, но может значительно повышаться при действии вспомогательных белков, усиливающих ГТФ активность, например, RasGAP. KRAS в свою очередь может связываться с белками GEF, например, SOS1, которые облегчают освобождение связанных нуклеотидов. Соответственно, KRAS без нуклеотида легко связывает новые молекулы GTP или GDP из цитозоля. Ввиду того, что концентрация GTP в цитозоле значительно выше, чем GDP, это обычно приводит к активации KRAS. Другие представители семейства белков RAS: HRAS, RRAS и NRAS. Эти белки подвергаются регуляции подобным образом, но работают в разных местах клетки. Активации мутаций в протоонкогене KRAS являются редкими во II типе опухолей (2-5%), но были обнаружены в 22-43% эндометриоидных опухолей и 0-18% гиперпластических заболеваний [6,35,71,12,14,56,18], предполагая относительно раннюю роль мутаций KRAS в I типе эндометриальных карцином [60]. В исследовании Brembeck F. И соавторов (2006 г.) [12]

было заявлено о мутациях BRAF в 21% РЭ, в то время как в других типах рака [29,49,56,57] мутации гена BRAF обнаруживались только в 0–2% случаев.

1.5 Бета-катенин

β -катенин — белок, находящийся в комплексе с кадгеринами — молекулами клеточной адгезии в клетках животных. Первые два изученных вида катенина получили названия α -катенин и β -катенин. α -катенин может связываться с β -катенином и актином. β -катенин связывается с цитоплазматическим доменом некоторых кадгеринов. Также были открыты вспомогательные γ -катенин и δ дельта-катенин. Название белка произошло от латинского «катена» — цепь (лат. 'catena'), так как считалось, что катенин прикрепляет кадгерин к цитоскелету.

1.6 Сигнальный путь Wnt/ β -катенин

Адгезивный комплекс β -катенин/Е-кадгерин играют важную роль в осуществлении, поддержании эпителиального взаимодействия, β -катенин играет роль связующего фактора в сигнальном пути Wnt [10] из цитоплазмы в ядро. Потеря выработки Е-кадгерина была обнаружена в 6-57 % I типа и 41-87% II типа эндометриальных карцином [24,45,59,60]. Эстрогены показали свое действие в стимуляции сигнального пути Wnt/ β -катенин, который во время дисрегуляции может индуцировать эндометриальную гиперплазию и карциногенез [62]. Активация канонического сигнального пути Wnt/ β -катенин определена ядерным накоплением (аккумуляцией) β -катенина и была обнаружена в 16-47% I типа и 0-3% II типа опухолей [64,65]. Она, вероятно, связана с мутациями CTNNB1, обнаруженными в 15-40% I типа и 0% II типа раков [38,40].

1.7 Экспрессия EGFR.

EGFR (epidermal growth factor receptor) - это поверхностный мембранный рецептор для членов семьи белков эпидермального ростового фактора. EGFR - рецепторная тирозинкиназа, состоящая из 3-х доменов: 1) 50% всей молекулы составляет внеклеточный N-концевой гликолизированный лиганд-связывающий участок, который обеспечивает специфичность восприятия сигнала; 2) трансмембранный участок, состоящий из гидрофобных аминокислот; 3) внутриклеточный тирозинкиназный домен наиболее стабильный участок. Важнейшая функция EGFR — это метаболизм фосфатидилинозитола и участие в системе гена *gas*, включающее целый каскад митоген-активируемых протеинкиназ [39]. Мутации, затрагивающие выработку (экспрессию)

данного рецептора могут привести к раку. Экспрессия EGFR найдена в 50-80% у пациентов с РЭ и, по данным публикаций, ассоциирована с неблагоприятным прогнозом. Таким образом, терапия, нацеленная на EGFR, представляет собой ценность при лечении РЭ.

1.8 Пloidность

Диплоидные клетки-клетки обладающие, двумя копиями гомологичных хромосом.

При 1 типе РЭ, анеуплоидия обнаруженная в 33% это наследственное изменение, при котором число хромосом в клетках не кратно основному набору. Может выражаться, например, в наличии добавочной хромосомы ($n + 1$, $2n + 1$ и т. п.) или в нехватке какой-либо хромосомы ($n - 1$, $2n - 1$ и т. п.).

Во 2 типе РЭ анеуплоидия обнаруживалась в 55% случаев и ассоциировалась с более неблагоприятным исходом заболевания [11,7].

1.9 Инактивация p16

Утрата этого белка или его инактивация ведут к тому, что клетка теряет контроль над клеточным циклом. Гиперметилирование отдельного участка этого гена составляет по разным данным от 20 до 67% солидных опухолей человека разной локализации.

1.10 Модель канцерогенеза при I (ЕЕС) типе РЭ может быть представлена следующим образом:

Появление MSI отражает дефицит системы репарации ДНК в клетке и свидетельствует о высокой вероятности возникновения трансформирующих мутаций по всему геному.

PTEN и Genomic instability (microsatellite), мутации K-Ras – наиболее частые генетические изменения при 1 типе РЭ.

2. Ключевые гены при II типе неэндометриоидных аденокарцином (NEEC)

Необходимо отметить, что гиперпластические процессы эндометрия могут развиваться на фоне отсутствия гормональных нарушений, в связи с чем объяснить их возникновение лишь с позиций избыточного влияния эстрогенов далеко не всегда представляется возможными [77].

2.1 HER-2/neu (гиперэкспрессия) и EGFR

Рецепторы семейства тирозин киназы человеческого эпидермального фактора роста (HER) играют важную роль в развитии и прогрессировании различных типов рака. При РЭ выработка мутированного (абберантного) рецептора человеческого эпидермального фактора роста (Her2) связана с серозной и светлоклеточной карциномами. Гиперэкспрессия HER2 и увеличение гена HER2 наблюдалась в 17-80% случаев и 17-50%, соответственно II типа карцином, по сравнению с 9% (гиперэкспрессия) и 3% (увеличение) в I типе опухолей [62].

Хотя ни активация генных мутаций рецептора эпидермального ростового фактора (EGFR), ни увеличение EGFR не были найдены при РЭ, гиперэкспрессия EGFR была заявлена в 35-56% II типа раков (серозный подтип) и 38-46% I типа раков [24].

2.2 Снижение Е-кадгерина

Межклеточная адгезия осуществляется посредством специальных поверхностных клеточных белков: интегринов и кадгеринов. Уменьшение экспрессии Е-кадгерина — один из главных молекулярных механизмов, вызывающих дисфункцию системы межклеточных спаек, распространение и метастазирование раковой опухоли.

Снижение экспрессии Е-кадгерина или его инактивация в результате мутации соответствующего гена коррелирует с усилением «агрессивности» поведения (развитием метастазов и ухудшением прогноза) злокачественных опухолей. Было установлено, что при РЭ происходили альтерации нескольких компонентов сигнального пути Wnt. Важно подчеркнуть, несмотря на схожесть молекулярного механизма сигнального пути PI3K/АКТ, молекулярные абберации при I и II типах рака эндометрия все же различны. Например, снижение уровней молекул адгезии Е-кадгерина обнаруживалось в 5-53% при I типе и 62-87% при II типе рака эндометрия [51,74].

2.3 Мутации P53

В ответ на повреждение молекулы ДНК, происходит накопление белка P53, влекущее за собой остановку клеточного цикла. Таким образом, мутированный P53 приводит к синтезу нефункционирующего протеина, который накапливается в клетке и

ведет себя как главенствующий негативный ингибитор белка P53, связанный с редукцией апоптоза. Мутации P53 в эндометриоидных карциномах являются запоздалым событием в течение прогрессирования или дифференцировки.

Альтерации P53 играют сравнительно незначительную роль в канцерогенезе *светлоклеточного* типа эндометриальных карцином в сравнении с *серозным* типом. Светлоклеточная карцинома характеризуется высокой ядерной и гликоген насыщенной светлой цитоплазмой.

В сравнении с серозной карциномой, светлоклеточный рак обычно не отражает иммуногистохимическую экспрессию P53. Серозные карциномы, в свою очередь, как правило, отражают мутацию P53. Таким образом, иммуногистохимическая экспрессия P53 может быть использована как диагностический иммуногистохимический маркер для дифференциальной диагностики серозной и светлоклеточной карцином матки.

Наиболее частыми мутациями по времени являются мутации TP53 во II типе, которые обнаруживаются в 9-54% неэндометриоидных карцином в общем их числе и более 90% серозных карцином, по сравнению от 2-20% I типа карцином [16,66,57]. В дополнении к сказанному, приблизительно 75% серозных эндометриальных внутриэпителиальных (интраэпителиальных) карцином-предполагаемых предшественников серозных карцином, претерпевают мутации TP53, давая основания полагать, что потеря функций TP53 может служить ранней предпосылкой к возникновению эндометриального серозного карциногенеза [52,77].

Заключение

На примере рака эндометрия осуществляется попытка изучения ценности молекулярно-генетического тестирования для определения прогностических и предиктивных характеристик различных генетических его вариантов.

В последнее время решение этой проблемы во многом связывают с медико-генетическими исследованиями, направленными на изучение роли наследственной предрасположенности к развитию рака эндометрия и выявлению лиц с потенциально высоким риском заболевания. Все это подтверждает необходимость проведения дальнейшего изучения генетических основ рака эндометрия, которое позволит оптимизировать алгоритмы ранней диагностики, патогенетически обоснованной профилактики и лечебных мероприятий.

Подводя итоги, следует признать, что мутационный фон рака эндометрия является комплексным, многофакторным и гетерогенным параметром не только между, но также и внутри каждого подтипа (I и II) РЭ.

Необходимо подчеркнуть, что указанные в данном обзоре мутации в PIK3CA, PIK3R1, KRAS и PTEN не являются специфичными, и различные поломки и их взаимодействия с известными раковыми генами на пути разгадки. Более вдумчивое понимание, что первый и второй типы РЭ являются генетически отличительными друг от друга, будет шагом навстречу к совершенствованию будущих клинических испытаний.

Список литературы:

1. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, Peltomäki P, Mecklin JP, Järvinen HJ. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. // *Int J Cancer*. 1999; 81(2):214–218.
2. Akbay E, et al. Differential Roles of Telomere Attrition in Type I and II Endometrial Carcinogenesis. // *American Journal of Pathology*. –2008.–Vol. 173.–No. 2. –P. 536–544.
3. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2013. // Atlanta: American Cancer Society; 2013.
4. An H, et al. Molecular characterization of uterine clear cell carcinoma. // *Modern Pathology*. –2004. – Vol. 17. –No. 5. –P. 530–537.
5. Baglietto L, Lindor NM, Dowty JG, White DM, Wagner A, Gomez Garcia EB, Vriends AH, Dutch Lynch Syndrome Study Group. Cartwright NR, Barnetson RA: Risks of Lynch syndrome cancers for MSH6 mutation carriers. // *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102 (February (3)):193–201.
6. Banno K1, Kisu I, Yanokura M, Masuda K, Ueki A, Kobayashi Y, Susumu N, Aoki D.. Epigenetics and genetics in endometrial cancer: new carcinogenic mechanisms and relationship with clinical practice. // *Epigenomics* 2012. –No. 4(2). – P.147-62.
7. Banno K1, Kisu I, Yanokura M, Tsuji K, Masuda K, Ueki A, Kobayashi Y, Yamagami W, Nomura H, Tominaga E, Susumu N, Aoki D. et al. Biomarkers in endometrial cancer: Possible clinical applications (Review). // *Oncology letters*. 2012 Jun; 3(6):1175-1180.
8. Bansal N, et al. The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies.// *Cancer Control*. –2009. – Vol. 16. –No. 1, –P. 8–13.
9. Basil, J. B., Goodfellow, P. J., Rader, J. S., Mutch, D. G. & Herzog, T. J. Clinical significance of microsatellite instability in endometrial carcinoma. // *Cancer* 89, 1758–1764 (2000).
10. Berstein L M, Imianitov E N, Gamaunova V B, Kovalevskii Alu, Kuligina E Sh, Belogubova E V, Chernobrovkina A E. Genetic polymorphism of steroid 17 alpha-hydroxylase/17,20-lyase (CYP 17) and hyperinsulinemia in endometrial carcinoma.// *Vopr Oncol*. – 2002. – Vol 48(6). – P. 673-678.
11. Biscuola M1, Van de Vijver K, Castilla MÁ, Romero-Pérez L, López-García MÁ, Díaz-Martín J, Matias-Guiu X, Oliva E, Palacios Calvo J. Oncogene alterations in endometrial carcinosarcomas. // *Human pathology*.2013 May; 44(5):852-9.

12. Brembeck FH, Rosario M, Birchmeier W. Balancing cell adhesion and Wnt signaling, the key role of beta-catenin. // *Curr Opin Genet Dev* 2006; 16:51–59.
13. Brown E.J., Albers M.W., Shin T.B. et al. A mammalian protein targeted by G1-arresting rapamycin-receptor complex. // *Nature*. 1994. Vol. 369. P. 756–758
14. Casarotto A1, Cerofolini A, Landoni L, Contin F, Chiappetta A, Rebonato M. Inguinal endometriosis. Case report and review of the literature. // *Il Giornale di chirurgia..* – 2011; 32(4):199–202.
15. Chiu M.I., Katz H., Berlin V. RAPT1, a mammalian homolog of yeast Tor, interacts with the FKBP12/rapamycin complex. // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994. Vol. 91. P. 12574–12578
16. Choi YH, Cotterchio M, McKeown-Eyssen G, Neerav M, Bapat B, Boyd K, Gallinger S, McLaughlin J, Aronson M, Briollais L. Penetrance of colorectal cancer among MLH1/MSH2 carriers participating in the colorectal cancer familial registry in Ontario. // *Hered Cancer Clin Pract*. 2009;7 (August (1)):14.[PMC free article][PubMed]
17. Creutzberg CL1, Kitchener HC, Birrer MJ, Landoni F, Lu KH, Powell M, Aghajanian C, Edmondson R, Goodfellow PJ, Quinn M, Salvesen HB, Thomas G; GCIG Endometrial Cancer Clinical Trials Planning Meeting. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) endometrial cancer clinical trials planning meeting: taking endometrial cancer trials into the translational era. // *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013 Oct; 23 (8):1528-34.
18. Davidson N.O. 2007. Genetic testing in colorectal cancer: who, when, how and why. // *Keio J. Med*. 56, 14–20.
19. Di Cristofano A, Ellenson LH. Endometrial carcinoma. // *Annu Rev Pathol*. 2007; 2:57–85.
20. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, Wyllie AH, Sharp L, Burn J, Liu B, Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. // *Hum Mol Genet*. 1997; 6(1):105–110.
21. Engelman J.A., Luo J., Cantley L.C. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. // *Nat Rev Genet*. 2006. Vol.7. P. 606–619
22. Evans D.G., Walsh S., Hill J., McMahon R.T. Strategies for identifying hereditary nonpolyposis colon cancer. // *Semin. Oncol*. 2007. 34, 411–417.
23. Fleming GF, Sill MW, Darcy KM, et al. Phase II trial of trastuzumab in women with advanced or recurrent, HER2-positive endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. // *Gynecol Oncol* 2010; 116:15–20.

24. Gutierrez A., Sanda T., Grebliunaite R., Carracedo A., Salmena L., Ahn Y., Dahlberg S., Neubergh D., Moreau L.A., Winter S.S., Larson R., Zhang J. et al. High frequency of PTEN, PI3K and AKT abnormalities in T cell acute lymphoblastic leukemia. // *Blood*. 2009. Vol. 114. P. 647–650.
25. Hampel H, Stephens JA, Pukkala E, Sankila R, Aaltonen LA, Mecklin JP, de la Chapelle A. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: later age of onset. // *Gastroenterology*. 2005; 129(2):415–421. [PubMed: 16083698].
26. Häring J, Skrzypczak M, Stegerer A, et al. Estrogen receptor β transcript variants associate with oncogene expression in endometrial cancer. // *International Journal of Molecular Medicine*. 2012; 29(6):1127–1136.
27. Hayes MP, Wang H., et al. PIK3CA and PTEN mutations in uterine endometrioid carcinoma and complex atypical hyperplasia. // *Clin. Cancer Res* 2006; 12:5932-5935.
28. Hendriks YM, Wagner A, Morreau H, Menko F, Stormorken A, Quehenberger F, Sandkuijl L, Møller P, Genuardi M, Van Houwelingen H, et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counseling and surveillance. // *Gastroenterology*. 2004;127 (1):17–25.[PubMed]
29. Holcomb K, Delatorre R, Pedemonte B, et al. E-cadherin expression in endometrioid, papillary serous, and clear cell carcinoma of the endometrium. // *Obstet Gynecol* 2002; 100:1290–1295.
30. Holcomb K. et al. E-cadherin expression in endometrioid, papillary serous, and clear cell carcinoma of the endometrium. // *Obstet.Gynecol.*100, 1290-1295 (2002).
31. International Agency for Research on Cancer and its work in producing GLOBOCAN 2008. Global Cancer Facts & Figures. // WHO (6/3/2011) – p. 3-7.
32. Jia L, Liu Y, Yi X, et al. Endometrial glandular dysplasia with frequent p53 gene mutation: a genetic evidence supporting its precancer nature for endometrial serous carcinoma. // *Clin Cancer Res* 2008; 14:2263–2269.
33. Kaku T., Kamura T., Hirakawa T., et al. Study of angiogenesis and p53 overexpression.// *Gynecologic Oncology*. –1999. –Vol. 72. –No. 1. – P. 51–55.
34. Kawaguchi M, Yanokura M, Banno K, et al. Analysis of a correlation between the BRAF V600E mutation and abnormal DNA mismatch repair in patients with sporadic endometrial cancer. // *Int J Oncol* 2009; 34:1541–1547.
35. Kempers M. et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study. // *Lancet Oncol*. 2011; 12: 49–55.

36. Kildal W1, Micci F, Risberg B, Abeler VM, Kristensen GB, Heim S, Danielsen HE. Genomic imbalances in endometrial adenocarcinomas - comparison of DNA ploidy, karyotyping and comparative genomic hybridization. // *Molecular oncology*.6 (1):98-107. - 2012.
37. Kimberly K. Leslie, Kristina W. Thiel, Donghai D. Da. The Estrogen Receptor Joins Other Cancer Biomarkers as a Predictor of Outcome. // *Obstetrics and Gynecology International*. 2013; 1-5.
38. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. Lynch Syndrome. American Society of Clinical Oncology. // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*.21(12):2397-406.- 2003.
39. Kudela M1, Pilka R, Lubusky M, Hejtmanek P, Dzubak P, Brychtova S. Prognostic importance of selected molecular immunohistochemical markers and DNA ploidy in endometrial cancer.. // *European journal of gynaecological oncology*. 33(2):159-63. – 2012.
40. Lax S et al. Clear cell carcinoma of the endometrium is characterized by a distinctive profile of p53, Ki-67, estrogen, and progesterone receptor expression. // *Human Pathology*. –1998. –Vol. 29 –No. 6. –P. 551–558.
41. Lax SF, Kendall B, Tashiro H, et al. The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways. // *Cancer* 2000; 88:814–824.
42. Le Gallo M, O'Hara AJ, Rudd ML, et al. Exome sequencing of serous endometrial tumors identifies recurrent somatic mutations in chromatin-remodeling and ubiquitin ligase complex genes. // *Nature Genetics*. 2012;44(12):1310–1315.
43. Lee EJ, Kim TJ, Kim DS, et al. p53 alteration independently predicts poor outcomes in patients with endometrial cancer: a clinicopathologic study of 131 cases and literature review. // *Gynecol Oncol*. 2010; 116:533–538.
44. Leslie KK, Sill MW, Darcy KM, et al. Efficacy and safety of gefitinib and potential prognostic value of soluble EGFR, EGFR mutations, and tumor markers in a Gynecologic Oncology Group phase II trial of persistent or recurrent endometrial cancer. // *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl): abstract 16542.
45. Levine RL, et al. PTEN mutations and microsatellite instability in complex atypical hyperplasia, a precursor lesion to uterine endometrioid carcinoma. // *Cancer Res* 1998; 58:3254-3258.

46. Liang H, Cheung LW, Li J, et al. Whole-exome sequencing combined with functional genomics reveals novel candidate driver cancer genes in endometrial cancer. // *Genome Research*. 2012; 22(11):2120–2129.
47. MacDonald, N. D. et al. Frequency and prognostic impact of microsatellite instability in a large population-based study of endometrial carcinomas. // *Cancer Res*. 60, 1750–1752 (2000).
48. Machin P, Catusus L, Pons C, et al. CTNNB1 mutations and beta-catenin expression in endometrial carcinomas. // *Hum Pathol* 2002; 33:206–212.
49. Maxwell GL, et al. Mutations of the PTEN tumor suppressor gene in endometrial hyperplasias. // *Cancer Res* 1998; 58:2500-2503.
50. Moreno-Bueno G, Hardisson D, Sanchez C, et al. Abnormalities of the APC/ beta-catenin pathway in endometrial cancer. // *Oncogene* 2002; 21:7981–7990.
51. Moreno-Dueno G. et al. Abnormalities of E- and P-cadherin and catenin (beta-, gamma-catenin, and p120ctn) expression in endometrial cancer and endometrial atypical hyperplasia. // *J. Pathol*. 199, 471-478 (2003).
52. Mutch DG, Powell MA, Mallon MA, et al. RAS/RAF mutation and defective DNA mismatch repair in endometrial cancers. // *Am J Obstet Gynecol*. - 2004; 190:935–942.
53. Mutter GL, et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. // *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:924-930.
54. N. Bansal, V. Yendluri, and R. M. Wenham. The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies.// *Cancer Control*. –2009. –Vol. 16. –No. 1, –P. 8–13.
55. Oda K, et al. PIK3CA cooperates with other phosphatidylinositol 3-kinase pathway mutations to effect oncogenic transformation. // *Cancer Res* 2008; 68:8127-8136.
56. Ponz de Leon M. et al. Identification and classification of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome): adapting old concepts to recent advancements. Report from the Italian Association for the study of Hereditary Colorectal Tumors Consensus Group. // *Dis. Colon Rectum*. 50, 2126–2134.
57. Ray-Coquard I1, Chauvin F, Leblanc E, Caux C, Hoarau H, Bonnetain F, Christophe V, Sastre-Garau X, Lazennec G, Poulain L, Haie-Meder C, Pujade-Lauraine E, Salzet M, Deutsch E, Devouassoux M, Penault Llorca F, Lecuru F, Taieb S, Arveux P, Theillet C, Joly F. PAIR-gynaecology: multi/interdisciplinary for gynecologic cancer research. Problems needed to be resolved. // *Bull Cancer*. 2012 Apr 1;99(4):479-98.

58. Rudd ML, et al. A unique spectrum of somatic PIK3CA (p110alpha) mutations within primary endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res* 2011; 17:1331-1340.
59. Sabers C.J., Martin M.M., Brunn G.J. et al. Isolation of a protein target of the FKBP12-rapamycin complex in mammalian cells. *J Biol Chem.* 1995. Vol. 270. P. 815–822
60. Salvesen HB, Kumar R, Stefansson I, et al. Low frequency of BRAF and CDKN2A mutations in endometrial cancer. *Int J Cancer* - 2005. 115:930–934.
61. Santin AD, Bellone S, Gokden M, et al. Overexpression of HER-2/neu in uterine serous papillary cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8:1271–1279.
62. Schlosshauer PW, Ellenson LH, Soslow RA. Beta-catenin and E-cadherin expression patterns in high-grade endometrial carcinoma are associated with histological subtype. *Mod Pathol* 2002; 15:1032–1037.
63. Scholten AN, Creutzberg CL, van den Broek LJ, et al. Nuclear beta-catenin is a molecular feature of type I endometrial carcinoma. *J Pathol* 2003; 201:460–465.
64. Stefansson IM, Salvesen HB, Akslen LA. Prognostic impact of alterations in P-cadherin expression and related cell adhesion markers in endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:1242–1252.
65. Stiles B.L. Phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10: extending its PTENTacles. *Int J Biochem //Cell Biol.* 2009. Vol.41.P. 757–761
66. Tashiro H, Isacson C, Levine R, et al. p53 gene mutations are common in uterine serous carcinoma and occur early in their pathogenesis. *Am J Pathol.* 1997; 150:177–185.
67. Vasen H.F. et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J. Med. Genet.* 44, 353–362.
68. Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G, Nagengast FM, Meijers-Heijboer EH, Bertario L, Varesco L, et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology.* 1996; 110(4):1020–1027.
69. Vivanco I, et al. The phosphatidylinositol 3-kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:489-501.
70. Vousden KH, Lu X. Live or let die: the cell's response to p53. *Nat Rev Cancer-* 2002; 2:594–604.
71. Zhang Z1, Zhou D, Lai Y, Liu Y, Tao X, Wang Q, Zhao G, Gu H, Liao H, Zhu Y, Xi X, Feng Y. Estrogen induces endometrial cancer cell proliferation and invasion by regulating the fat mass and obesity-associated gene via PI3K/AKT and MAPK signaling pathways. *Cancer letters.*– 2012. –No. 319(1). – P. 89-97.

72. Zhao S, Choi M, Overton JD, et al. Landscape of somatic single-nucleotide and copy-number mutations in uterine serous carcinoma. // Proceedings of the National Academy of Sciences of USA. 2013; 110(8):2916–2921.
73. Берштейн Л.М., Чернобровкина А.Е., Гамаюнова В.Б. и др. Активность ароматазы, тканевое содержание эстрогенов и особенности течения рака тела матки. // Вопр.онкол. –2003. –Т.49 (1). –С. 55-59.
74. Власов Р.С. «Клиническое значение метилирования генов-супрессоров опухолевого роста при патологических процессах эндометрия у женщин репродуктивного возраста»: диссертация кандидата мед. наук, 2011г.
75. Гергова М.М. Микросателлитная нестабильность в опухолях яичников: частота и клинико-морфологические особенности. : диссертация кандидата мед. наук, 2009г.
76. Имянитов Е.В., Молекулярная диагностика в онкологии. //Молекулярная биология, 2008, Т. 42, № 5, С. 772–785.
77. Имянитов Е.Н. Скрининг для лиц с наследственной предрасположенностью к раку. //Практическая Онкология Т.11, -№ 2, 1-14. - 2010 г.1-14.