

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ

MODERN CONCLUSIONS ABOUT DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF MICROSATELLITE INSTABILITY IN PATIENTS WITH CANCER ENDOMETRY

**K. Cham
G. Raskin
S. Gelbutovskya**

Summary. The article discusses the diagnostic and prognostic significance of microsatellite instability in patients with cancer of the corpus uteri. Particular attention paid to the assessment of the current state of the problem of histological and molecular diagnostics in the treatment and prognosis of the risk of recurrence in patients with cancer of the corpus uteri. The article analyzes the recent research on the pathogenetic justification of the diagnostic and prognostic significance of microsatellite instability. The authors of the article substantiate the need to create molecular classification as an addition to the existing histopathological classification cancer of the corpus uteri.

Keywords: uterine cancer, endometrial adenocarcinoma, microsatellite instability (MSI), disease prognosis, molecular diagnostics.

Чам Карине Кургеновна

Врач онколог, аспирант, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург
med_83@mail.ru

Раскин Григорий Александрович

Д.м.н., руководитель лаборатории иммуногистохимии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Минздрава России; с.н.с., Санкт-Петербургский НИИ Фтизиопульмонологии; профессор, СПбГУ
rasking@gmail.com

Гелбутовская Светлана Михайловна

Врач рентгенолог, аспирант, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург
s.m.stupakova@rambler.ru

Аннотация. В данной работе освещаются вопросы и проблемы диагностической и прогностической значимости микросателлитной нестабильности у больных раком тела матки (РТМ). Особое внимание уделяется оценке современного состояния проблемы гистологической и молекулярной диагностики в определении тактики ведения и расчета прогностического риска развития рецидивов у больных РТМ. В статье проведен анализ исследований последних лет, касающихся патогенетического обоснования диагностической и прогностической значимости микросателлитной нестабильности, а также приводится обоснование необходимости создания молекулярной классификации как дополнение существующей гистопатологической систематизации РТМ.

Ключевые слова: рак тела матки, аденокарцинома эндометрия, прогноз, молекулярная диагностика, микросателлитная нестабильность.

Рак тела матки (РТМ) представляет собой одно из самых распространенных онкологических заболеваний женской репродуктивной сферы. За последние годы во многих экономически развитых странах мира заболеваемость РТМ приобрела выраженную тенденцию к росту. Не исключено, что частично, эта ситуация может быть связана с глобальной эпидемией ожирения и занимает в структуре онкогинекологической патологии первое место, опережая заболеваемость раком шейки матки.

Доля рака эндометрия (РЭ) среди всех злокачественных новообразований у женского населения в мире

составляет 4,8%. По данным мировых статистических отчетов в 2012 году было диагностировано 320 тысяч новых случаев РТМ, более того — из них 53% приходилось на развитые страны.

В Российской Федерации также отмечается тенденция к увеличению численности контингента больных с РТМ и в 2013 году составила 220,5 тысяч, что в 2,1 раза больше, чем в 1993 г. (105,8 тыс.) [2]. Статистические данные 2015 года свидетельствуют о том, что уровень заболеваемости РЭ в Российской Федерации составил 166 человек на 100~<000 населения, что превысило 7%

всех онкологических заболеваний и вывело РЭ на 3-е место [4].

Продолжают оставаться тревожными данные статистики по смертности от РТМ за этот же период. Так, показатель смертности от РТМ существенно не претерпел изменений, в то время как при этой в арсенале стандартов и порядков оказания помощи почти все имеющиеся на сегодня методы лечения онкобольных — и лучевой, и хирургический, и гормонотерапия, и химиотерапия [2,9].

Основной патогенетической классификацией злокачественных опухолей эндометрия в настоящее время является дуалистическая модель, предложенная еще J. Bokhman в 1983 г., которая определяет следующее деление опухолей на эндометриоидные опухоли с высокой степенью дифференцировки и неэндометриоидные опухоли с низкой дифференцировкой [1].

Для прогноза и определения тактики при лечении в клинической практике активно используется Международная гистологическая классификация, которая создает детализацию морфологической структуры, характеризующую степень злокачественности. Согласно существующей классификации выделяют: злокачественные эпителиальные опухоли и злокачественные смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли.

Одним из существенных факторов прогноза выживаемости больных с РТМ является степень дифференцировки эндометрия. В зависимости от гистологической дифференцировки выделяют аденокарциномы эндометрия (АЭ): высокодифференцированные (G1), умереннодифференцированные (G2) и низкодифференцированные или недифференцированные (G3).

Онкологический комитет FIGO, начиная с 1988 года, рекомендует для верификации стадии АЭ только хирургическое стадирование, которое определяют по результатам интраоперационной ревизии и последующего гистологического исследования с использованием классификации TNM FIGO (2009 г.) или (UICC, 7-й пересмотр, 2009 г.).

Однако ряд исследований последних лет показали ценные результаты по иммуногистохимическому и/или мутационному профилю [7].

В последующих исследованиях молекулярные данные использовались для дальнейшей стратификации категорий риска, уделяют большое внимание достижению терапевтических целей.

Кроме того, TCGA была описана молекулярная подгруппа микросателлитной нестабильности и предложена

молекулярная классификация, которая была призвана дополнить существующие морфологические и клинические данные с выделением четырех прогностических подгрупп. Для создания молекулярной классификации использовались результаты работы несколько исследовательских групп, которые определили профили иммуногистохимических и/или генетических мутаций для различных подтипов РЭ.

Систематизация и анализ указанных исследований позволили сделать следующие выводы, которые и легли в основу вновь созданной молекулярной классификации:

- ◆ Среди РЭ часто встречаются ультрамутированные (POLE mut) или гипермутированные (MSI-H) опухоли, частота встречаемости которых составила 25–30%;
- ◆ Прогностическое и терапевтическое значение мутаций POLE не ясно;
- ◆ У пациентов с MSI-H опухолями необходимо тестирование на зародышевые мутации в генах репарации неспаренных оснований для выявления синдрома Линча;
- ◆ Включение иммунотерапии как опции для MSI-H/dMMR опухолей;
- ◆ Определены новые опции для опухолей с мутациями гена PTEN.

Следует отметить, что одной из классификационных характеристик молекулярной классификации является определение прогностического риска при каждом из видов мутаций.

Прогностическая значимость молекулярной классификации TCGA подтверждена исследователями Ванкувера и PORTEC на больших когортах данных.

Пациенты с POLE-мутацией имели отличный прогноз с коэффициентом риска (HR) 0,15 для безрецидивной выживаемости, тогда как в группе больных с мутацией p53abn HR составил 1,64. Обращает на себя внимание и полученные HR по локальному рецидивированию, риск которого у женщин с p53-мутацией был существенно выше.

Результаты, полученные в исследовательских группах, показывают, что расчетные коэффициенты имеют характер независимого прогностического значения и, что важно, прогностическая способность этих новых переменных далее становится более точной в результате их интеграции с существующими кликопатологическими изменениями.

Особая прогностическая ценность молекулярной классификации показана для категории женщин с «вы-

соким уровнем промежуточного риска». В то время как в группе пациентом с низким уровнем риска (например, 1-й класс, этап IA) имеющиеся данные не добавляют значимого прогноза. Выявленная закономерность несет важную практическую значимость с учетом высоких финансовых затрат на диагностику и лечение больных с РТМ, требуя проведения дорогостоящих диагностических процедур именно в группе женщин высокого риска [15].

N. Bansal и соавт. в рамках обзора различных исследований, дают подробную характеристику генетических изменений, характерных для каждого из двух морфологических типов опухолей [9]. Так, эндометриоидные неоплазии характеризуются множеством альтераций, наиболее частая из которых мутация гена PTEN [6].

Как известно, продукт гена PTEN — онкосупрессор, основной функцией которого является регуляция жизнедеятельности клетки за счет остановки клеточного цикла в фазе G1/S, ингибирования миграции и адгезии клеток, а также ингибирования факторов роста, стимулирующих каскад митогенактивируемых протеинкиназ (МАПК). Кроме того, с помощью PTEN осуществляется регуляция про- и антиапоптотических механизмов, в том числе контроль фактора BCL-2. Таким образом, инактивация гена PTEN приводит к неконтролируемому клеточному росту и «уходу» клетки от апоптоза. Кроме того, инактивация гена PTEN происходит на ранних этапах канцерогенеза предположительно в ответ на воздействие гормональных факторов.

Другой генетической альтерацией данного типа опухолей является микросателлитная нестабильность. В опухолевых клетках появляются дополнительные аллели микросателлитов (варьирующих локусов ДНК, состоящих из повторяющихся фрагментов), которые образуются в результате нарушений репликации ДНК. Микросателлитная нестабильность также представлена на ранних этапах канцерогенеза [9,10]. Следующие альтерации представлены мутациями KRAS (адаптерный белок, передающий сигнал от ростовых факторов или протеинкиназы С на каскады МАПК и β-катенина.

Chernuha G.E. и соавт. в своем исследовании показали, что в то время как мутации PTEN, KRAS и микросателлитная нестабильность часто сосуществуют, мутации β-катенина обычно встречаются изолированно [18]. Как известно, β-катенин — белок, входящий в комплекс E-кадгерина, формирующего клеточные контакты в эпителиальной ткани, необходимый для клеточной дифференцировки, поддержания нормальной тканевой структуры, играет важную роль в проведении клеточных сигналов. В норме β-катенин нестабилен и быстро деградирует, но в результате мутации структура β-кате-

нина стабилизируется, что приводит к накоплению его в цитоплазме и ядре, а также усилению транскрипции генов, ответственных за переход клетки в S-фазу клеточного цикла, что в результате приводит к стимулированию размножения клеток и увеличивает их способность к инвазии.

Ряд авторов предполагают, что β-катенин является компонентом универсального транскрипционного комплекса, начинающего клеточный цикл при любом митогенном стимуле [3]. По мнению S. Lax и соавторов наиболее частой генетической альтерацией для типа II, серозных карцином эндометрия, является мутация онкосупрессора p53. Функции белка p53 в норме связаны с ответом на повреждения клеточных структур: так, p53 активирует гены (p21 и др.), отвечающие за остановку клеточного деления; гены (BAX, KILLER/DR5, PIG), запускающие апоптоз; гены (TSP1, BA11), тормозящие ангиогенез; репрессирует гены (BCL-2, BCL-X), сдерживающие апоптоз. «Мутированный» p53 не только превращается в неактивный белок, но и накапливается в клетке, ингибируя действие «спонтанного» p53 и вызывая размножение поврежденных клеток.

Установлено, что мутации одной аллели TP53 развиваются на раннем этапе канцерогенеза, потеря второй аллели происходит позднее, по мере прогрессирования роста опухоли [9].

Другой частой альтерацией является инактивация гена p16 и повышенная экспрессия гена HER-2/neu; p16 — онкосупрессор, инактивация которого приводит к неконтролируемому росту клеток. HER-2/neu в свою очередь онкоген, кодирующий трансмембранный рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), участвующий в передаче клеточных сигналов [9,10]. Амплификация или повышенная экспрессия гена HER-2/neu играет важную роль в патогенезе и прогрессировании агрессивных типов рака.

Следующая альтерация представлена снижением экспрессии E-кадгерина (трансмембранного белка клеточной адгезии), характеризующаяся уменьшением сил сцепления между клетками, приводящим к отрыву и распространению опухолевых клеток, т.е. к метастазированию [8,9].

Одно из недавних исследований, заключающееся в интегративном геномном анализе 373 опухолей эндометрия, проведенное группой ученых Washington University в рамках проекта «The Cancer Genome Atlas (TCGA)», продемонстрировало, что около 1/4 опухолей, классифицированных как низкодифференцированные эндометриоидные, имеет молекулярный фенотип, аналогичный серозным карциномам тела матки, включая

мутации TP53 и аномалии числа копий соматических генов. Это стало поводом для выделения 4 новых подгрупп неоплазий эндометрия в зависимости от спектра генетических и молекулярных альтераций.

Y. Hussein и соавт. в многоцентровом исследовании проанализировали морфологические и клиникопатологические параметры 17 опухолей «ультрамутированной» подгруппы TCGA, а также когорту из 8 подобных опухолей, изучаемых в University of Calgary (Канада). На основании этих, а также некоторых других исследований была предложена обобщенная характеристика новых подгрупп.

- ◆ **Ультрамутированные опухоли** характеризуются ультравысокой частотой соматических мутаций, микросателлитной стабильностью, низким уровнем аберраций числа копий генов, частыми мутациями в генах PTEN, PIK3CA, ARID1A, KRAS, а также высоким уровнем экспрессии CCNB1 (β-катенин).
- ◆ **«Hypermutated» tumors** характеризуются микросателлитной нестабильностью в связи с метилированием MLH1-промотора.
- ◆ **«Copy-number low» (CN-low) tumors** представлена микросателлитно-стабильными опухолями G1–2 с низким общим уровнем мутаций, но с альтерациями гена PTEN.
- ◆ **«Copy-number high» (CN-high, serous-like) tumors** характеризуются выраженными аберрациями числа копий соматических генов, низким общим уровнем мутаций, альтерациями в генах TP53, PIK3CA, CTNNB1, снижением уровня фосфо-АКТ-белка, что приводит к деактивации фосфо-АКТ-сигнального пути.

Согласно современным рекомендациям «ESMO» по ведению пациенток с опухолями эндометрия, тактика лечения определяется по результатам стратифика-

ции риска [12]. При расчете группы риска учитываются возраст пациентки, стадия заболевания по FIGO, глубина инвазии в миометрий, степень дифференцировки и тип опухоли (эндометриоидная/неэндометриоидная), а также вовлечение в процесс лимфатических сосудов [5]. В зависимости от клинической ситуации обосновываются объем хирургического вмешательства и послеоперационная терапия. Таким образом, правильное определение степени дифференцировки и типа опухоли становится основополагающим моментом при разработке индивидуального плана лечения.

Основным видом лечения рака эндометрия является хирургическое, включающее пангистерэктомию с последующим интраоперационным стадированием. Проведение адъювантной терапии зависит от гистологического строения опухоли, распространенности процесса.

Данные о проведении тазовой и парааортальной лимфаденэктомии при раке эндометрия противоречивы. Эксперты обсуждают, является ли лимфаденэктомия диагностической или терапевтической, и есть ли преимущества в удалении лимфатических узлов у всех пациентов или только для определенной группы. Исследование группы гинекологов-онкологов выявило множественные прогностические факторы, которые влияют на вероятность поражения лимфатических узлов и общую выживаемость [13].

Таким образом, в будущем молекулярная классификация опухолей эндометрия может стать незаменимым дополнением гистопатологической классификации, помочь в определении прогноза заболевания и тактики лечения, разработке новой таргетной терапии, а также во внедрении тестов молекулярной диагностики для выявления рака эндометрия на ранних стадиях, когда прогноз наиболее благоприятный.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. — М.: Медицина, 1989. — 325 с.;
2. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. — М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. — 226 с.;
3. Исаева А. В., Зима А. П., Шабалова И. П., Рязанцева Н. В., Васильева О. А., Касоян К. Т., Саприна Т. В., Латыпова В. Н., Берёзкина И. С., Новицкий В. В. β-Катенин: структура, функции и роль в опухолевой трансформации эпителиальных клеток // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2015. — № 70 (4). — С. 475–483;
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / Под ред. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2015. — 236 с.;
5. Abike F, Tapisiz OL, Zengeroglu S, et al. PCNA and KI-67 in endometrial hyperplasias and evaluation of the potential of malignancy // Eur. J. Gynaecol. Oncol. — 2011. — № 32 (1). — P. 77–80;
6. Allison KH, Upson K, Reed SD et al. PAX2 loss by immunohistochemistry occurs early and often in endometrial hyperplasia // Int. J. Gynecol. Pathol. — 2012. — № 31 (2). — P. 151–159;
7. Alvarez T, Miller E, Duska L, et al. Molecular profile of grade 3 endometrioid endometrial carcinoma: is it a type I or type II endometrial carcinoma? // Am J Surg Pathol. — 2012. — № 36 (5). — P. 753–61;
8. Antonsen SL, Ulrich L, Høgdall C. Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers // Gynecol. Oncol. — 2012. — № 125 (1). — P. 124–128;

9. Bansal N, Yendluri V, Wenham R. The molecular biology of endometrial cancers and implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies // *Cancer Control*. — 2009. — № 16 (1). — P. 8–13;
10. Chernuha GE, Dumanovskaya MR, Burmenskaya OV et al. Expression of genes which regulate apoptosis in different types of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma // *Obstetrics and Gynecology*. — 2013. — № 1. — P. 63–69;
11. Coenegrachts L, Garcia-Dios DA, Depreeuw J, et al. Mutation profile and clinical outcome of mixed endometrioidserous endometrial carcinomas are different from that of pure endometrioid or serous carcinomas. // *Virchows Archiv*. — 2015. — № 466 (4). — P. 415–22;
12. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Sessa C. ESMO Guidelines Working Group. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol*. — 2013. — № 24 (6). — P. 33–38;
13. Elshaikh MA, Al-Wahab Z, Mahdi H, et al. Recurrence patterns and survival endpoints in women with stage II uterine endometrioid carcinoma: a multi-institution study // *Gynecol Oncol*. — 2015. — № 136. — P. 235–239;
14. FIGO. Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium // *Int J Gynecol Obstet*. — 2009. — № 105 (2). — С. 103–4;
15. Gilks CB, Oliva E, Soslow RA. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. // *Am J Surg Pathol* — 2013. — № 37. — P. 874–881;

© Чам Карине Кургуеновна (med_83@mail.ru), Раскин Григорий Александрович (rasking@gmail.com),
Гелбутовская Светлана Михайловна (s.m.stupakova@rambler.ru).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

