

**FACTORII MOLECULAR-GENETICI DE PROGNOSTIC
ÎN CANCERULUI ENDOMETRIAL.
O ABORDARE MODERNĂ A PROBLEMEI.
*Revista literaturii de specialitate.***

Irina TRIPAC, d.m.

Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Oncologic din Republica Moldova

Rezumat

În pofida unui număr mare de cercetări realizate atât de autorii autohtoni, cât și de cei străini, axate pe studiul aspectelor biologice moleculare ale cancerului endometrial, în prezent, niciunul dintre markerii tumorali nu este recomandat pentru o utilizare clinică la scară largă în cazul cancerului de corp uterin, deoarece nu există suficiente informații pentru introducerea acestora în practica clinică.

Conform recomandărilor actuale ale ESMO, pentru managementul pacientelor cu tumori endometriale, tactica de tratament este determinată de rezultatele stratificării riscului.

În ceea ce privește cancerul de CU, sunt descriși un număr mare de factori de prognostic, fapt care creează anumite dificultăți în aplicarea acestora în practica clinică. Majoritatea factorilor sunt morfologici, iar informațiile despre aceștia sunt obținute în baza unui examen histologic standard. Datele respective sunt utilizate pentru a evalua riscul metastazelor limfoganglionare, a face prognoze în legătură cu evoluția bolii și viața pacientelor cu CU și pentru a planifica tratamentul postoperator. Studiul factorilor clinici, dar și a celor morfologici de prognostic în cadrul anumitor etape, în special în cele timpurii, au fost deja realizate de către alți autori. Totuși, publicațiile axate pe analiza unei game largi de factori clinici și morfologici și markeri tumorali, se întâlnesc rar.

Cuvinte-cheie: cancer endometrial, factori de prognostic, factori molecular-genetici, factori clinico-moleculari.

Summary. Molecular genetic aspects of prognosis of cancer of endometry. Modern view on the problem. Review of literature.

Despite the large number of works, both by domestic and foreign authors, devoted to the study of the molecular biological aspects of endometrial cancer, currently none of the tumor markers is recommended for wide clinical use in endometrial cancer (EC), since there is not enough information for their introduction into clinical practice.

According to current ESMO guidelines for the management of patients with endometrial tumors, treatment tactics are determined based on the results of risk stratification.

With EC, a large number of prognostic factors are described, which creates certain difficulties in their application in clinical practice. The vast majority of these factors are morphological, and information about them is obtained by standard histological examination. This information is used to assess the risk of lymph node metastases, to predict the progression and life of patients with EC, and to plan after surgical treatment.

The study of clinical as well as morphological factors of prognosis within the individual stages, especially the early ones, has already been carried out by other authors. However, publications devoted to the analysis of a wide range of clinical and morphological factors and tumor markers are not common. Of great interest is the study of risk factors for individual variants of EC progression.

Key-word: endometrial cancer, prognosis factors, molecular-genetic factors, clinic-morphological factors.

Резюме. Молекулярно-генетические факторы прогноза рака эндометрия. Современный взгляд на проблему. Обзор литературы.

Несмотря на большое количество работ, как отечественных, так и зарубежных авторов, посвященных изучению молекулярно-биологических аспектов рака эндометрия, в настоящее время к широкому клиническому использованию при раке тела матки (РТМ) не рекомендован ни один из опухолевых маркеров, поскольку не достаточно информации для их внедрения в клиническую практику.

Согласно современным рекомендациям «ESMO» по ведению пациенток с опухолями эндометрия, тактика лечения определяется по результатам стратификации риска.

При РТМ описано большое число прогностических факторов, что создает определенные трудности при их применении в клинической практике. Подавляющее большинство этих факторов морфологические, а информацию о них получают при стандартном гистологическом исследовании. Эту информацию используют для оценки риска метастазов в лимфатических узлах, прогноза прогрессирования и жизни больных РТМ, а также для планирования после операционного лечения.

Изучение клинических, а также морфологических факторов прогноза в пределах отдельных стадий, особенно ранних, уже проводилось другими авторами.

Однако публикации, посвященные анализу целого спектра клинко-морфологических факторов и опухолевых маркеров, встречаются нечасто. Большой интерес представляет изучение факторов риска отдельных вариантов прогрессирования РТМ.

Ключевые слова: рак эндометрия, факторы прогноза, молекулярно-генетические факторы прогноза, клинко-морфологические факторы прогноза.

Introducere.

Actualitatea temei este condiționată de nivelul înalt al morbidității prin cancer endometrial (CE), constituind o problemă majoră de sănătate publică cu impact global. Cancerul de corp uterin (CU) reprezintă 4,8% din cazurile de tumori maligne și se situează, la nivel mondial, pe locul 6 în structura incidenței tumorilor maligne la femei [25].

În ceea ce privește creșterea ratei morbidității, CU ocupă constant locul 7 printre neoplasmele maligne la femei [20]. Creșterea constantă a incidenței CU se explică prin creșterea speranței medii de viață („îmbătrânirii”) în rândul populației și a nivelului de obezitate [6; 7; 21; 22]. Incidența acestei patologii este în continuă creștere nu doar în rândul pacientelor cu vârstă înaintată, ci și în rândul tinerelor.

Conform datelor statistice furnizate de Registrul Național de Cancer în Republica Moldova, în 2018 incidența prin cancer endometrial a constituit 380 de cazuri, mortalitatea fiind de 92 de cazuri [1].

Potrivit datelor statistice, în Republica Moldova, peste 77,0% dintre cazuri sunt diagnosticate în stadiile incipiente (stadiile I și II), cu o rată înaltă de supraviețuire la 5 ani [1].

Ca urmare a unei analize detaliate, putem observa că rezultatele supraviețuirii la 5 ani variază în limitele stadiului I și constituie în stadiul Ia – 91-95%, iar în stadiul Ib – 80-65% [1, 2]. Supraviețuirea la 5 ani în stadiul II a constituit 50,6% [5].

Creșterea incidenței CE determină necesitatea depistării precoce a acestei maladii, dar și a indicării unui tratament adecvat, reieșind din natura biologică și moleculară a CE.

Modelul dualist al cancerului de endometru.

În prezent, modelul dualist reprezintă principala clasificare patogenetică a tumorilor maligne de endometru.

În anii '70 ai secolului trecut, Y.V. Bohman a identificat 2 tipuri patogenetice ale CU, care diferă

prin evoluția clinică, antecedentele patologice și bolile preexistente, dar și prin răspunsul la intervenția terapeutică.

Primul tip (60-70% dintre paciente) se caracterizează printr-o combinație de semne: hiperactivitate hipotalamo-hipofizară și ovariană, exprimată prin hiperestrogenie și tulburări ale metabolismului lipidelor și carbohidraților. Simptomele clinice sunt predominante: hemoragie uterină anovulatoare, hiperplazie a țesuturilor ovariene producătoare de hormoni și ale endometrului, fibrom uterin, endometrioza internă, tip estrogenic de reacție colpocitologică la femeile aflate în postmenopauză, precum și obezitate, diabet zaharat și hipertensiune. Clinic, acestea reprezintă tumori puternic diferențiate, cu un prognostic favorabil.

În cazul celui de-al doilea tip patogenetic (30–40%), nu sunt depistate dereglările endocrine-metabolice, istoricul medical este scurt, fără tulburări ale funcțiilor menstruale și generative, ale metabolismului grăsimilor și carbohidraților, se prezintă semne de hiperestrogenie, fibroză stromală ovariană, atrofie endometrială, tip estrogenic de reacție colpocitologică la femeile aflate în postmenopauză [4]. Acest tip de carcinom nu este asociat cu influența estrogenului, prin urmare, factorii de risc hormonal nu sunt principalii în patogeneză, ci se caracterizează, din punct de vedere clinic, printr-o evoluție mai agresivă, cu risc înalt de a dezvolta metastaze și un prognostic nefavorabil.

Totuși, potrivit unor cercetători, în prezent, această clasificare nu este suficientă pentru a determina tactica de management pentru paciente, precum și pentru a estima riscul de recidivă.

Metodele moderne de studiere a structurii ADN-ului, inclusiv analiza cluster, fac posibilă determinarea profilului genetic al tumorilor, care deseori nu coincide cu tabloul morfologic. Astfel, putem presupune că introducerea unei clasificări bazate pe caracteristicile moleculare ale tumorilor va oferi medicilor posibilitatea de a elabora scheme individuale

și de a majora eficacitatea tratamentului cancerului. În prezenta revistă a literaturii sunt analizate diverse informații din literatura de specialitate, care permit compararea clasificărilor clasice și moderne, precum și evaluarea justificării acestora.

În cadrul diverselor studii, N. Bansal et al. [3] au realizat o descriere minuțioasă a modificărilor genetice specifice pentru fiecare dintre cele două tipuri de tumori.

Astfel, neoplaziile endometrioide se caracterizează prin multiple modificări, cea mai frecventă fiind mutația genei PTEN [4, 5].

Produsul genei PTEN este un supresor tumoral, al cărui principală funcție este reglarea activității celulelor prin blocarea ciclului celular în faza G1/S, inhibarea migrării și adeziunii celulare, precum și inhibarea factorilor de creștere, care stimulează cascada protein-kinazelor activate de mitogen (MAPK). De asemenea, cu ajutorul PTEN, sunt regulate mecanismele pro- și anti-apoptotice (inclusiv controlul factorului BCL-2) [6]. Supresorul tumoral PTEN (fosfatază și omolog de tensină șters pe cromozomul 10) defosforilează PIP3 în PIP2, finalizând astfel calea de semnalizare PI3K. PTEN funcționează ca o fosfatază lipidică, care defosforilează fosfoinozitolul 3,4,5-fosfat în poziția 3', iar dezactivarea funcției PTEN provoacă activarea nesimetrică a PI3K.

Astfel, inactivarea genei PTEN determină creșterea necontrolată a celulelor și „evitarea” apoptozei celulare. De asemenea, inactivarea genei PTEN se produce în stadiile incipiente ale carcinogenezei, posibil, ca răspuns la influența factorilor hormonal.

S-a constatat că scăderea funcției PTEN are loc în 55% din cazurile de hiperplazie atipică și 83% din cazurile de carcinom endometrial, iar mutațiile declanșatoare în kinaza PI3K, sunt observate în 25-30% din cazurile de cancer endometrial [13].

A fost evidențiat faptul că mutația PTEN este depistată în cancerul endometrial de tip 1, în 57-83% din cazuri, iar în tipul 2 – în 10% din cazuri [14].

O altă mutație genetică a acestui tip de tumoare este instabilitatea microsatelitară. În celulele tumorale apar alele suplimentare de microsateliți (loci ADN, care variază și sunt formați din secvențe repetate), care se dezvoltă ca rezultat al încălcărilor de replicare a ADN-ului. De regulă, se întâmplă din cauza inactivării MLH1, responsabil de repararea ADN-ului, asociat cu hipermetilarea insulei promotor CpG.

Instabilitatea microsatelitară este prezentă și în stadiile incipiente ale carcinogenezei [3]. Următoarele modificări sunt reprezentate de mutațiile KRAS (proteină adaptare, care transmite semnalul de la factorii de creștere sau de la proteina kinaza C pe cascadele MAPK) și β -catenina. În studiul efectuat de

M. Saegusa et al. [7], autorii au indicat că, în timp ce mutațiile PTEN, KRAS și instabilitatea microsatelitară deseori coexistă, mutațiile β -cateninei apar, de obicei, izolat.

β -catenina este o proteină care face parte din complexul E-caderină, ce formează contacte celulare în țesutul epitelial. Aceasta este necesară pentru diferențierea celulară, menținerea unei structuri normale a țesuturilor și joacă un rol important în transmiterea semnalelor celulare. În mod normal, β -catenina este instabilă și se degradează rapid, însă ca rezultat al unei mutații, structura β -cateninei se stabilizează, fapt ce duce la acumularea acesteia în citoplasmă și nucleu, precum și la transcrierea sporită a genelor, care sunt responsabile de trecerea celulei în faza S a ciclului celular [8]. Drept urmare, este stimulată proliferarea celulară și, respectiv, este majorată capacitatea lor de invazie.

O serie de autori sugerează că β -catenina este o componentă a complexului transcripțional universal, care inițiază ciclul celular la orice stimul mitogen [9].

În opinia lui S. Lax et al. [10], cea mai frecventă modificare genetică pentru carcinoamele endometriale seroase de tip II, este mutația supresorului tumoral p53 [10]. Funcțiile proteinei p53 sunt asociate, în mod normal, cu reacția la deteriorarea structurilor celulare: astfel, p53 activează genele (p21 și altele) responsabile de stoparea diviziunii celulare; genele (BAX, KILLER/DR5, PIG) care declanșează apoptoza; genele (TSP1, BAI1) care inhibă angiogeneza; reprimă genele (BCL-2, BCL-X) care inhibă apoptoza. „Mutantul” p53 se transformă nu doar într-o proteină inactivă, ci și se acumulează în celulă, inhibând acțiunea p53 „spontan” și determină înmulțirea celulelor afectate.

S-a stabilit că mutațiile unei alele TP53 se dezvoltă într-un stadiu incipient al carcinogenezei, pierderea celei de-a doua alele se produce mai târziu, pe măsură ce evoluează tumoarea [3].

O altă modificare frecventă este inactivarea genei p16 și creșterea expresiei genei HER-2/neu; p16 este un supresor tumoral al cărui inactivare provoacă creșterea necontrolată a celulelor. HER-2/neu este un oncogen care codifică receptorul transmembranar al factorului de creștere epidermal (EGFR), implicat în transmiterea semnalelor celulare [3]. Amplificarea sau expresia crescută a genei HER-2/neu are un rol important în patogeneza și evoluția tipurilor agresive de cancer. Următoarea mutație este reprezentată de scăderea expresiei E-caderinei (proteină transmembranară a aderenței celulare), caracterizată prin scăderea puterii de aderență între celule, fapt care cauzează separarea și răspândirea celulelor tumorale, adică dezvoltarea de metastaze [3].

Modelul actual al cancerului endometrial – o nouă eră a genomului.

O nouă eră genomică: clasificarea moleculară a carcinoamelor endometriale.

Mai multe echipe de cercetători au definit profilurile imunohistochimice și/sau de mutații pentru a contribui la realizarea unei diferențieri a subtipurilor CE [20-24].

Într-o serie de cercetări, a reușit să consolideze distincția dintre histotipurile CE de grad înalt în baza unui set de șapte markeri imunohistochimici [25], iar mai recent, o altă echipă de cercetători a demonstrat că un panel de 9 proteine a îmbunătățit identificarea subtipurilor CE atât din categoria cu grad scăzut, cât și a celor cu grad înalt [20]. Secvențierea a permis o îmbunătățire continuă, cu panelul de 9 gene, relevând profiluri mutaționale distincte pentru principalele histotipuri CE [22]. Datele moleculare au fost, de asemenea, utilizate pentru a stratifica în continuare categoriile de risc, utilizând profilarea expresiei genice și analiza numărului de copii pentru a determina riscul de recurență [19], chiar și în cazul unui stadiu aparent incipient al bolii [11]. Caracterizarea moleculară a fost, de asemenea, investigată în scop de obiective terapeutice în cazul CE, cu axare pe traseele care au suferit frecvent mutații, așa precum PI3K/PTEN/AKT/mTOR. Mai multe studii sunt necesare pentru definirea markerilor bio-moleculari, care reflectă mai exact susceptibilitatea tumorii [12-16].

Un studiu recent, care reprezintă o analiză integrativă a genomului în cazul a 373 de tumori en-

dometriale, realizat de o echipă de cercetători de la Universitatea Washington (St. Louis, 2013) în cadrul proiectului Cancer Genome Atlas (TCGA), a relevat că aproximativ 1/4 din tumori sunt clasificate ca fiind endometrioid, cu grad scăzut de diferențiere, cu fenotip molecular, similar carcinoamelor seroase ale corpului uterin, inclusiv mutații TP53 și anomalii ale numărului copiilor genelor somatice [11].

Din acest considerent, au fost evidențiate 4 subgrupuri noi de neoplazie endometrială, în dependență de spectrul modificărilor genetice și moleculare. În cadrul unui studiu multicentric, Y. Hussein et al. [12] au analizat parametrii morfologici și clinicopatologici a 17 tumori din subgrupul TCGA „ultramutant”, precum și o cohortă formată din 8 astfel de tumori, care au fost studiate la Universitatea din Calgary (Canada) [12].

În baza acestor, dar și alte studii, în continuare va fi prezentată o caracteristică generală a noilor subgrupuri.

1. Tumori ultramutante.

Aceste tumori se caracterizează printr-o înaltă frecvență a mutațiilor somatice, stabilitate microsatelitară, nivel scăzut de abateri în numărul copiilor genelor, mutații frecvente la nivelul genelor PTEN, PIK3CA, ARID1A, KRAS, precum și un nivel ridicat de expresie a CCNB1 (* β-catenină) [11, 12].

Au fost identificate „mutații hotspot” (Pro286Arg, Val411Leu) în structura domeniului exonuclear al genei POLE [11]. Nu toate tumorile de endometru,

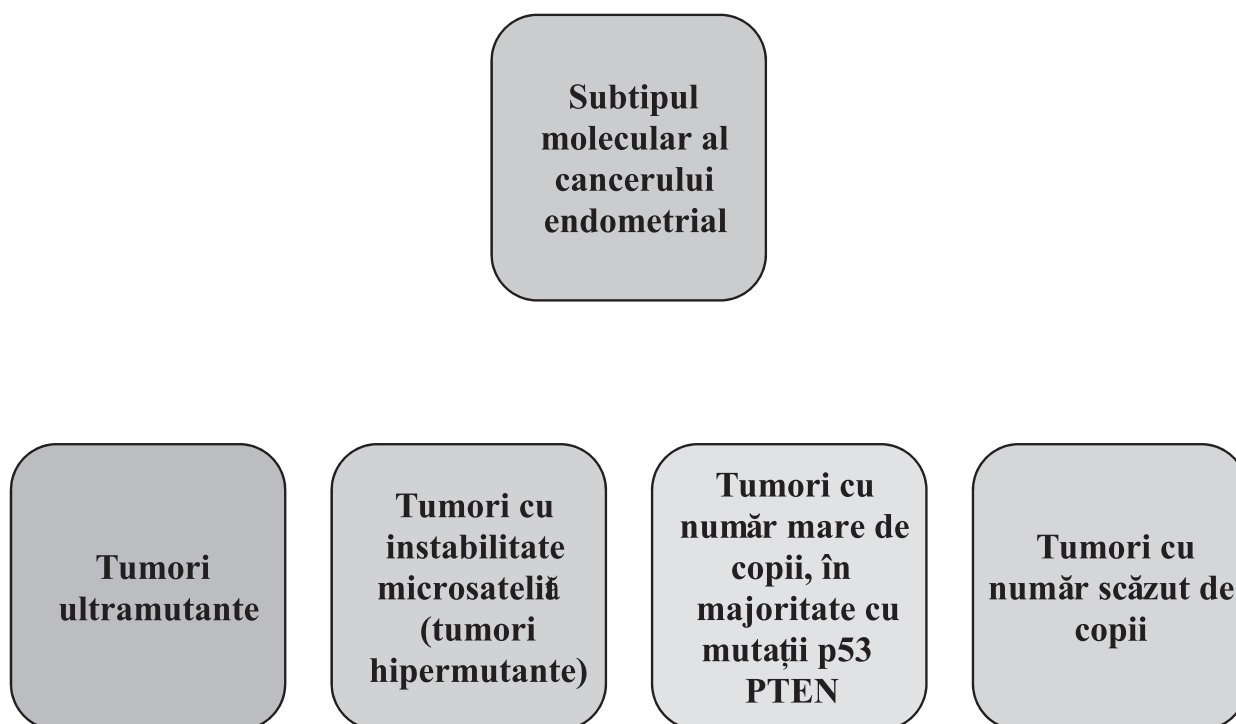


Figura 1. Clasificarea moleculară a cancerului endometrial (Cancer Genome Atlas)

care prezintă mutații POLE, pot fi considerate „ultramutante”, inclusiv pentru că astfel de mutații apar în afara domeniului exonuclear [12].

Gena POLE codifică subunitatea catalitică a ADN-ului polimerazei epsilon și este responsabilă de sinteza lanțului principal în timpul procesului de replicare a ADN-ului. De asemenea, are un rol important în recunoașterea și înlăturarea nucleotidelor împerecheate incorect [13, 14].

Un grup de cercetători din cadrul TCGA (2013) a identificat anumite gene ale cluster-ului POLE, implicate în metabolismul celular [11], în special, în mecanismele gluconeogenezei, glicolizei, ciclului II al acizilor tricarboxilici, în transmiterea semnalului prin actina citoscheletului etc. [15]. Y. Hussein et al. [12], care au studiat și structura morfologică a tumorilor, au demonstrat că practic, toate tumorile endometriale care conțin o mutație a genei POLE aveau cel puțin o componentă a diferențierii de tip endometrioid, însă a fost identificată și o eterogenitate intratumorală semnificativă.

Notabil este faptul că mutația TP53, caracteristică tumorilor endometriale seroase, a fost depistată în 6 (35%) din 17 tumori ale cluster-ului POLE. Având în vedere prognosticul clinic, tumorile „ultramutante” au cel mai bun prognostic, comparativ cu alte grupuri [11].

În privința acestui fapt, există mai multe ipoteze. În primul rând, acest lucru poate fi asociat unui număr mare de mutații generale și specifice, precum și unei creșteri spontane a numărului de substituiți, incompatibile cu creșterea celulelor tumorale și supraviețuirea acestora [12].

De asemenea, într-un studiu realizat de E. Rayner et al. [20], se evidențiază faptul că tumorile care conțin mutații ale genei POLE, prezintă o expresie crescută a genelor responsabile de imunosupresie la sinteza moleculelor care pot participa la creșterea tumorii.

O altă explicație pentru un prognostic favorabil este prezența unei „marje de eroare”: combinația polimerazei defecte a ADN-ului și pierderea totală a sistemului de reparare a nucleotidelor împerecheate greșit au efect letal, depășind, astfel, „pragul” respectiv [21, 22].

Particularitățile distinctive ale tumorilor care prezintă o mutație a genei POLE, pot cauza dificultăți în tratamentul acestor pacienți. Deoarece aceste tumori sunt asociate cu un prognostic clinic favorabil, riscurile privind complicațiile terapiei postoperatorii adjuvante pot fi nejustificate [20].

Totuși, D. Church et al. [23], precum și E. Stelloo et al. [24] subliniază că mutațiile genelor POLE sunt identificate în tumorile care corespund criteriului

de risc înalt, în cazul cărora se recomandă, de obicei, radio- și chimioterapia postoperatorie. Numeroasele mutații în tumorile acestui subgrup, duc, de asemenea, la creșterea sensibilității la o anumită terapie.

Nu este exclus efectul pozitiv de pe urma administrării inhibitorilor imunitari care țintesc moleculele de imunosupresie (PD1, PDL1) [20]. Potrivit datelor furnizate de V. Twyman-Saint et al. [25], amplificarea acțiunii inhibitorilor imunitari prin utilizarea radioterapiei [25] demonstrează un potențial rezultat pozitiv al unei astfel de combinații. Un alt tip de terapie în cazul acestor tumori, are la bază conceptul de „marjă de eroare” menționat anterior. Teoretic, agenți precum nucleozidele mutagene sau inhibitorii de reparare a ADN-ului [16] pot fi utilizați pentru a crește nivelul mutațiilor până la valori care depășesc acest „prag”, fapt care va duce la dispariția tumorii. [27].

2. Tumori „hipermutante”.

TCGA a descris și un subgrup molecular care se caracterizează prin instabilitate microsatelitară (MSI). MSI rezultă din defecte ce apar în sistemul de reparare post-replicativ al ADN-ului. În TCGA, MSI a fost determinată de un panel reprezentat de 4 loci de repetare ale mononucleotidelor (secvențe poliadeninice BAT25, BAT26, BAT40 și receptor de tip II al factorului de creștere transformațional) și trei loci de repetare ale dinucleotidelor (CA se repetă în D2S123, D5S346 și D17S250), suplimentar la markerii recomandați de Institutul Național de Cancer [8, 17], ADN-ul tumoral a fost clasificat drept microsatelit-stabil (MSS) dacă zero markeri au fost modificați, drept MSI scăzută (MSI-L), dacă unul - doi markeri (sub 40%) au fost modificați și drept MSI înaltă (MSI-H), dacă trei sau mai mulți markeri (peste 40%) au fost modificați. Deficiențele de reparare a greșelilor de replicare pot rezulta din I) sindromul cancerului ereditar (de exemplu, sindromul Lynch), II) mutațiile dobândite/somatice sau III) evenimentele epigenetice, de ex. metilarea uneia dintre genele implicate în repararea greșelilor de replicare, în special a MLH1.

Tumorile acestui subgrup se caracterizează prin instabilitate microsatelitară cauzată de metilarea promotorului MLH1 [11, 12]. De asemenea, există un nivel general înalt de mutații și un număr mic de modificări la nivelul numărului de copii ale genelor [8, 12].

Tumorile de tip instabil și microsatelitar au un nivel înalt de expresie PIK3CA, dar și un nivel scăzut de expresie PTEN [8, 11]. Potrivit TCGA (2013), niciuna dintre tumorile cu instabilitate înaltă a microsateliților nu a avut mutații în „hotspot”-ul genei POLE [12]. De asemenea, S. Byron et al. [18] au stabilit că mutațiile KRAS și FGFR2 erau mult mai frecvente

printre tumorile cu instabilitate microsatelitară, spre deosebire de mutațiile CTNNB1, care sunt specifice tumorilor cu stabilitate microsatelitară.

E necesar de a releva că, pe lângă mutațiile de gene, a fost identificat un număr semnificativ de defecte ale căilor celulare, inclusiv descompunerea treoninei II, a glicinei și a anandamidei.

Potrivit examinării histologice, în această grupă nu a fost inclusă nici o tumoră cu structură morfologică mixtă sau seroasă [11].

De asemenea, a fost detectată o instabilitate microsatelitară cu o frecvență mai mare în tumorile cu grad redus de diferențiere (G3), comparativ cu tumorile cu grad înalt de diferențiere (G1) [19–21]. Studiul tumorilor endometrioide realizat de I. Zigelboim et al. [29], a demonstrat absența unei corelații între instabilitatea microsatelitară și rezultatul bolii [19], lucru confirmat și de I. DiazPadilla et al. [12] într-o meta-analiză ce a inclus 23 de investigații.

3. Tumorile CN-high („Număr ridicat de copii”).

TCGA a evidențiat un subgrup molecular distinct prin analiza numărului de copii. Numărul de copii a fost determinat prin utilizarea microaramelor Affymetrix SNP 6,0 cu ADN provenit din țesut înghețat. Clusterizarea ierarhică a relevat recurențe semnificative de amplificări sau zone cu ștergeri și un subgrup CN-high („număr ridicat de copii”).

Subgrupul „CN-high” se caracterizează prin devieri pronunțate ale numărului de copii ale genelor somatice, un nivel general scăzut de mutații, modificări ale genelor TP53, PIK3CA, CTNNB1, scădere a nivelului proteinei fosfo-AKT, ceea ce a provocat dezactivarea căii de semnalizare a fosfo-AKT [11, 12].

Amplificarea focală a ERBB2 (HER-2), adesea în combinație cu mutațiile PIK3CA, a fost identificată în 1/4 din cazuri [11]. Potrivit lui K. Berns et al. [33] și P. Eichhorn et al. [34], o astfel de combinație de devieri în cazul cancerului glandelor mamare determină rezistența la anumite tipuri de terapie țintită.

În general, acest cluster a relevat cea mai înaltă activitate transcripțională în baza unei dereglări evidente a ciclului celular (CCNE1, PIK3CA, MYC, CDKN2A) și a mutației TP53 [11]. Atenție deosebită se acordă mutației genei CHD4 (codifică subunitatea catalitică a complexului de remodelare a cromatinei), prezența mutațiilor în „hotspot”-urile căreia, după cum menționează E. Kuhn et al., S. Zhao et al. [25], precum și TCGA (2013), ne permite să presupunem că ar avea un rol-cheie în carcinogeneza tumorilor seroase și a tumorilor de tipul celor seroase [11].

Clusterul „CN-high” include majoritatea adeno-

carcinoamelor seroase și 1/4 din adenocarcinoame endometrioide de tipul celor seroase din clasa G3 [11, 12], fapt care poate cauza o subevaluare a prognosticului bolii, care are la bază doar rezultatele unui studiu morfologic al neoplasmelor. Dintre toate subgrupurile, aceste tumori se evidențiază prin prognosticul cel mai puțin favorabil [12].

De asemenea, este relevant faptul că anomaliile numărului copiilor de gene somatice în cazul tumorilor endometrioide sunt rare, însă tumorile seroase și de tipul celor seroase demonstrează frecvența înaltă a acestora, care se corelează negativ cu supraviețuirea în absența progresării bolii [11].

4. Tumorile CN-low („Număr scăzut de copii”).

Toate eșantioanele rămase care nu au făcut parte din grupul ultramutant POLE, grupul MSI sau grupul de „CN-high”, au fost incluse în „CN-low”.

Grupul „CN-low” este format din tumori cu stabilitate microsatelitară G1-2, cu un nivel general scăzut al mutațiilor, dar cu modificări ale genei PTEN [11, 12].

În procesul de analiză a dereglărilor căilor de semnalizare, cele mai semnificative schimbări au fost identificate în cazul acestui grup. Acestea includ mutațiile genelor CTNNB1, KRAS, SOX17 (reglează activitatea β -cateninei). În revista literaturii realizată de M. Le Gallo et al. [15], mutațiile genei SOX17 sunt descrise numai în cazul acestui subgrup. De asemenea, aproximativ toate tumorile (92%) de tip CN scăzut prezintă modificări ale căii de semnalizare PI3K [11].

Conform structurii morfologice, predomină tumorile endometrioide cu diferite grade de diferențiere (cel mai frecvent, G1).

Subgrupul se caracterizează și printr-o creștere a expresiei receptorilor de progesteron, ceea ce poate indica o sensibilitate a acestor tumori la terapia hormonală [11].

5. Cancerul de endometru și alte tipuri de tumori.

Adițional celor enunțate anterior, a fost realizată o analiză a datelor cu privire la tumorile de endometru în comparație cu alte tipuri de cancer.

Astfel, potrivit cercetărilor TCGA (2013), tumorile endometrioide și cancerul colorectal denotă unele caracteristici comune și anume: frecvența înaltă a instabilității microsateliților, mutații ale genei POLE, precum și activarea frecventă a căii de semnalizare WNT/CTNNB1 [11]. Mai multe studii au indicat prezența mutațiilor somatice ale genei POLE în cazul tumorilor glandelor mamare, stomacului, pancreasului și creierului [11].

Totuși, carcinoamele endometriale se caracterizează doar prin mutații KRAS și CTNNB1, precum și mecanisme speciale de activare a căilor de semnalizare [11]. Conform TCGA (2013), carcinoamele seroase endometriale prezintă caracteristici comune cu tumorile de tipul bazocelular ale glandelor mamare și tumorile ovariene seroase, cu grad scăzut de diferențiere (mutații TP53 non-latente, frecvența scăzută a mutațiilor genelor PTEN și anomalii des întâlnite la nivelul numărului de copii ale genelor somatice).

Totuși, frecvența înaltă a mutațiilor PIK3CA, FBXW7, PPP2R1A și ARID1A, specifice tumorilor de endometru, nu a fost observată în cazul tumorilor glandelor mamare și ale ovarelor, enumerate anterior [21].

Aspectul practic.

În pofida unui număr mare de cercetări realizate atât de autorii autohtoni, cât și de cei străini, axate pe studiul aspectelor biologice moleculare ale cancerului endometrial, în prezent, niciunul dintre markerii tumorali nu este recomandat pentru o utilizare clinică la scară largă în cazul cancerului de corp uterin, deoarece nu există suficiente informații pentru introducerea acestora în practica clinică.

Conform recomandărilor actuale ale ESMO, pentru managementul pacientelor cu tumori endometriale, tactica de tratament este determinată de rezultatele stratificării riscului [23].

În ceea ce privește cancerul de CU, sunt descriși un număr mare de factori de prognostic, fapt care creează anumite dificultăți în aplicarea acestora în practica clinică. Majoritatea factorilor sunt morfologici, iar informațiile despre aceștia sunt obținute în baza unui examen histologic standard. Datele respective sunt utilizate pentru a evalua riscul metastazelor limfoganglionare, a face prognoze în legătură cu evoluția bolii și viața pacientelor cu CU și pentru a planifica tratamentul postoperator. Studiul factorilor clinici, dar și a celor morfologici de prognostic în cadrul anumitor etape, în special în cele timpurii, au fost deja realizate de către alți autori [16, 40]. Totuși, publicațiile axate pe analiza unei game largi de factori clinici și morfologici și markeri tumorali, se întâlnesc rar.

Un interes deosebit îl prezintă studiul factorilor de risc în cazul unor variante individuale de evoluție a CU. Astfel de lucrări au fost deja publicate [23, 45]. Însă, există puține exemple de utilizare a acestor date în practică [23].

Tratamentul cancerului de CU, în special a stadiului I, care reprezintă 70-75% dintre paciente, rămâne a fi un subiect de dezbatere. [21].

Acest lucru este valabil și pentru efectuarea limfadenectomiei și radioterapiei adjuvante (RT). În ultimii 30 de ani, nu au încetat dezbaterile privind eva-

luarea stării ganglionilor limfatici regionali în stadiul clinic I de CU. Acest lucru se explică prin faptul că după ce a fost propusă clasificarea stadiilor chirurgicale ale CU în 1988, Federația Internațională a Obstetricienilor și Ginecologilor (FIGO) nu a determinat ce manipulări sunt necesare în acest scop. Aceasta ar fi una dintre cele mai importante probleme în domeniul oncoginecologiei moderne, care se caracterizează printr-o stratificare a opiniilor specialiștilor: de la negarea totală a necesității limfadenectomiei până la efectuarea limfadenectomiei pelvine și lombare, practic, în cazul tuturor pacientelor.

Pentru majoritatea pacientelor cu CU, care fac parte din grupul cu risc de evoluție a bolii, JIT reprezintă metoda standard pentru tratamentul adjuvant. JIT adjuvantă în cazul CU a fost subiectul mai multor cercetări randomizate. [81, 97, 349, 403]. Totuși, recomandările pentru realizarea acesteia, deseori, nu au la bază dovezi, ci practica clinică acceptată. Drept exemplu, pot fi recomandările actuale ale Rețelei Naționale de Cancer a SUA (NCCN) [12]. Situația este complicată prin faptul că, în ultimii ani, au apărut date privind riscul crescut de deces al pacientelor cu CU în stadiile precoce, care au fost supuse iradierii la distanță a pelvisului (IDP) la o vârstă tânără [19].

Datele sunt îngrijorătoare deoarece în niciuna dintre cercetările randomizate privind tratamentul cu adjuvantul JIT, în stadiul I de CU, la implementarea acestuia nu s-a observat o creștere a supraviețuirii per general, a pacientelor. În plus, rezultatele obținute de Onsrud M. et al. subliniază importanța monitorizării pe termen lung a pacientelor cu CU și analizării riscului și a avantajelor tratamentului [23].

La stabilirea grupului de risc, se ia în considerare vârsta pacientei, stadiul bolii în conformitate cu FIGO, profunzimea invaziei în miometru, gradul de diferențiere și tipul tumorii (endometrioidă/non-endometrioidă), precum și implicarea în proces a vaselor limfatice [24]. Volumul intervenției chirurgicale și terapia postoperatorie sunt stabilite în funcție de situația clinică. Astfel, determinarea corectă a gradului de diferențiere și a tipului de tumoare reprezintă un aspect fundamental în elaborarea unui plan individual de tratament.

Totuși, conform unui studiu realizat de TCGA (2013), 1/4 dintre tumorile clasificate drept carcinoame endometriale G3, corespund, după profilul molecular, unui subgrup de tumori de tipul celor seroase [11]. În același timp, un alt grup de cercetători condus de M. McConechy et al. [25] a analizat 3 cazuri de tumori, definite histologic drept seroase, care au suferit mutații PTEN și ARID1A în absența mutațiilor TP53. La reevaluarea histopatologică, toate cele 3 tumori au fost identificate ca fiind mixte. În plus,

a fost efectuată o analiză imunohistochimică, care a contestat existența unui profil seros al tumorilor în legătură cu expresia normală p53 și în absența expresiei p16. De asemenea, expresia receptorilor la estrogen și progesteron a fost identificată la una dintre tumori [25].

Potrivit cercetărilor, acest fapt sugerează că clasificarea cancerului endometrial nu mai poate reieși dintr-un model dualist. În special, tumorile cu grad scăzut de diferențiere au o eterogenitate pronunțată, care nu este reflectată în clasificarea acceptată, în timp ce profilul mutației tumorilor cu grad înalt de diferențiere și seroase variază semnificativ. Majoritatea tumorilor seroase prezintă mutații la nivelul genei TP53; 1/3 din tumorile „ultramutante”, de asemenea, le pot avea, totuși, prognosticul clinic este diferit. Prin urmare, atunci când se utilizează analiza imunohistochimică pentru a confirma diagnosticul de carcinom seros, determinarea p53 și panelul auxiliar de parametri imunohistochimici, cum ar fi PTEN și ARI-D1A, pot fi utilizate pentru diferențierea carcinomului seros de tumoarea endometrioidă cu mutația genei POLE [12]. În perspectivă, clasificarea moleculară a tumorilor endometriale poate deveni un element indispensabil al clasificării histopatologice, care ar contribui la determinarea prognosticului bolii și a tacticii de tratament, la dezvoltarea unei noi terapii țintite, precum și la introducerea testelor de diagnosticare moleculară pentru depistarea cancerului endometrial în stadiile precoce, când prognosticul este mult mai favorabil. În pofida numărului mare de cercetări realizate atât de către autorii autohtoni, cât și de cei străini, care s-au axat pe studiul aspectelor biologice și moleculare ale cancerului endometrial, în prezent niciunul dintre markerii tumorali nu sunt recomandați pentru o utilizare clinică pe scară largă în cancerul de corp uterin, deoarece nu există suficiente informații pentru introducerea acestora în practica clinică. Prin urmare, problema privind criteriile de prognostic în cazul cancerului endometrial rămâne a fi neabordată [5].

Ca urmare a analizării grupurilor de risc, este necesar de a stabili un model propriu de prognostic, extins datorită integrării unor caracteristici clinice și morfologice suplimentare ale tumorii. Studiul presupune elaborarea unei abordări unice privind tratamentul pacientelor cu cancer endometrial în stadiile I-II prin luarea în considerare a factorilor de prognostic, asigurând rezultate satisfăcătoare și o înaltă calitate a vieții. Cercetarea detaliată a acestei probleme ne va permite să optimizăm nu doar diagnosticul, ci și tratamentul cancerului endometrial, iar studiul caracteristicilor genetice ale celor două variante de CE va contribui la personalizarea abordărilor în te-

rapia acestuia. Rezultatele introducerii unei astfel de abordări multimodale în tratamentul cancerului de endometru vor permite recomandarea acestuia drept model pentru crearea unei noi direcții – tratamentul personalizat al CE.

Bibliografie.

1. Cancer Registru IMSP IO/ 2018
2. Aksel' E.M. *Statistics of malignant new growths of female genital*. Oncogynaecology. 2012; 1:18-23.
3. Artyuk N.V., Gulyaeva L.F., Ilenko E.V., et al. *Molecular and genetic aspects of endometrial cancer at women with neuroendocrine violations*. Siberian oncological journal. 2007; S1:5-7(In Russ).
4. Beenken A., Mohammadi M. *The FGF family: biology, pathophysiology and therapy*. Nat Rev Drug Discov. 2009;8(3):235-53. doi: 10.1016/j.prp.2016.02.021.
5. Boldaryan N.A. *Predictive value of cyclooxygenase and mtsin at endometrial cancer*. Siberian oncological journal. 2008;S1:18-9(In Russ).
6. Bozkurt K.K., Yalçın Y., Erdemoğlu E., et al. *The role of immunohistochemical adrenomedullin and Bcl-2 expression in development of type-1 endometrial adenocarcinoma: Adrenomedullin expression in endometrium*. Pathology – Research and Practice. 2016;1(5):450-5. doi: org/10.1016/j.prp.2016.02.021.
7. Kulikov E.P., Ryazantsev M.E., Zubareva T.P., et al. *Dynamics of incidence and mortality from malignant new growths in the Ryazan region in 2004-2014*. IP Pavlov Medical Biological Herald. 2015; 4:109-15.
8. Kartashov S., Oleshko E.M., Ivchenko A.L. *The major predictive factors of microsatellite instability at patients with endometrium cancer*. Novoobrazovanie (Neoplasm). 2012; 1-2:292-5.
9. Vanderstraeten A., Luyten C., Verbist G., et al. *Mapping the immunosuppressive environment in uterine tumors: implications for immunotherapy*. Cancer Immunology, Immunotherapy. 2014; 63(6):545-57. doi:10.1007/s00262-014-1537-8.
10. Liu J., Liu Y., Wang W., et al. *Expression of immune checkpoint molecules in endometrial carcinoma*. Exp Ther Med. 2015;10(5):1947-52. doi: 10.3892/etm.2015.2714.
11. Philips G.K., Atkins M. *Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies*. Int Immunol. 2014; 27(1):39-45. doi:10.1093/intimm/dxu095.
12. Galaal K., Moundhri M., Bryant A., et al. *Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer*. Cochrane Database Syst Rev. 2014. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010681.pub2>.
13. Gulyaeva L.F., Krasil'nikov S.E. *Molecular mechanisms of endometrium carcinogenesis*. Bulletin of the East Siberian Scientific Center SBRAMS 2012; 3(85), 1:111-2 (In Russ).
14. Coquard R., Chauvin F., Leblanc E., et al. *PAIR-gynaecology: multi/interdisciplinary for gynecologic cancer research. Problems needed to be resolved*. Bull. Cancer. 2012; 99(4):479-98. doi: 10.1684/bdc.2012.1558.
15. Kudela M., Pilka R., Lubusky M., et al. *Prognostic*

importance of selected molecular immunohistochemical markers and DNAploidy in endometrial cancer. Eur journal of gynecological oncology. 2012; 33(2):159-63.

16. Kozgambaeva L.T., Bekmukhambetov E.Zh. *Clinical value of EFR at patients with endometrium cancer*. Experimental and clinical trials. 2007; S51; 47-8(In Russ).

17. Fedyanin M.Yu., Khmel'kova D.N., Serebrijskaya T.S., et al. *Perspectives of therapeutic impact on signal way of FGFR*. Uspekhi molekulyarnoj onkologii. 2015;2(1):27-38 (In Russ).

18. Xiao W., Dong X., Zhao H., et al. *Expression of MIF and c-erbB-2 in endometrial cancer*. Mol Med Rep. 2016; 13(5):3828-34. doi: 10.3892/mmr.2016.4992.

19. Zlatnik E.Yu., Nikitin I.S., Nikitina V.P., et al. *Factors of local immunity at endometrial cancer and uterus myoma*. Modern problems of science and education. 2015;4:294 (In Russ).

20. Pozharisskij K.M., Vinokurov V.L., Zharinov G.M., et al. *Immunohistochemical markers as predictive criteria in oncogynaecology*. Voprosy onkologii. 2008;54(4):463-9(In Russ).

21. Gen S., Attar E., Gürdöl F., et al. *The effect of COX-2 inhibitor; nimesulide, on angiogenetic factors in primary endometrial carcinoma cell culture*. J Clin Exp Med.2007; 7:6-10. doi: 10.1007/s10238-007-0119-x.

22. Wood N.J., Quinton N.A., Burdall S., et al. *Exploring the potential chemopreventative effect of aspirin and rofecoxib on hereditarynonpolyposis colorectal cancer like endometrial cancer cells in vitro through mechanism-sinvolving apoptosis, the cell cycle, and mismatch repair gene expression*. J Gynecol.Cancer. 2007; 17:447-54. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.00867.x.

23. Gerasimov A.V., Babayants E.V., Krasil'nikov S.Eh., et al. *Research of gene expression of steroid sulfatase in endometrium at patients with uterus cancer*. Siberian oncological journal. 2007; S1:126(In Russ).

24. Pushkarev V.A., Kulavskij V.A.,Viktorova T.V., et al. *Genetic aspects of endometrial cancer. Tumors of female reproductive system*. 2009; (1-2):72-5(In Russ). doi:10.17650/1994-4098-2009-0-1-2-72-75.