

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-40-48

Цитирование: Раскин Г. А., Каурцева А. С., Мухина М. С. Молекулярная классификация рака эндометрия. Материалы конгресса. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s1, стр. 40–48.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

Г.А. Раскин^{1,2}, А.С. Каурцева², М.С. Мухина²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия.

² Медицинский институт им. Березина Сергея, Санкт-Петербург, Россия.

Для корреспонденции: rasking@list.ru.

Данный обзор литературы ставит перед собой целью повысить осведомленность специалистов по обсуждаемой проблеме, а также помочь применять современную молекулярную классификацию рака эндометрия в клинической практике. В нем отражены современные рекомендации, клинических исследования и собственные данные.

Ключевые слова: рак эндометрия, POLE, dMMR

ВВЕДЕНИЕ

Рак эндометрия — наиболее часто встречаемая опухоль женской репродуктивной системы. Удаление матки с придатками является основой лечения пациентов с данной патологией. При этом дальнейшая тактика лечения зависит от клинико-морфологических факторов: возраста пациента, стадии заболевания, гистологического типа опухоли, наличия или отсутствия лимфоваскулярной инвазии и глубины инвазии в миометрий. Исходя из этих данных, пациенты разделяются на группы низкого, промежуточного, высокого промежуточного и высокого риска. Так же, опираясь на эту информацию, назначается адъювантная терапия.

Несмотря на то, что применение адъювантного лечения, например, лучевой терапии, снижает риск местного прогрессирования заболевания, во многих исследованиях было показано, что эта тактика не увеличивает общую выживаемость пациентов. Кроме того, такое лечение связано с высокой токсичностью и часто плохо переносится пациентами [1,2]. Это говорит о том, что в части случаев постоперационная лучевая терапия назначается избыточно и негативно влияет на течение заболевания. В связи с чем актуальным остается поиск новых предиктивных факторов для назначения адъювантной терапии при раке эндометрия.

В 2013 году проектом The Cancer Genome Atlas (TCGA) был проведен масштабный анализ 373 карцином эндометрия, из которых были выделены четыре различных по клиническим проявлениям, морфологии и молекулярным сигнатурам группы: 1) POLE-мутантный тип, POLEmut; 2) MMR-дефицитный тип, dMMR; 3) p53-мутантный тип, p53abn; 4) тип без специфичного молекулярного профиля, NSMT. В клинической практике данные этого

исследования оказались полезными для определения прогноза карцином высокой степени злокачественности и, потенциально, имеют прогностическую ценность и для рака эндометрия низкой степени злокачественности.

В настоящее время Всемирная организация здравоохранения предлагает использовать молекулярную классификацию для эндометриоидной аденокарциномы эндометрия (Приложение 1). Кроме того, эта же классификация легла в основу современных рекомендаций ESGO/ESTRO/ESP по ведению пациентов с карциномами эндометрия.

УЛЬТРАМУТАНТНЫЕ КАРЦИНОМЫ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ ЭКЗОНУКЛЕАЗЫ POLE, POLEMUT

Репликация ДНК — сложный процесс, требующий контроля на всех этапах. Высокая точность репликации в здоровых клетках обеспечивается двумя главными механизмами: работой ДНК-полимераз и надзором системы репарации спаренных нуклеотидов [3]. Основными полимеразы в клетках человека являются полимеразы ϵ (epsilon) и δ (delta), которые кодируются генами POLE и POLD1 соответственно. POLE ответственна за синтез ведущей цепи ДНК, в то время как POLD — за синтез фрагментов Оказаки отстающей цепи [4,5]. Оба фермента обеспечивают высокую точность включения оснований в процессе синтеза [6]. Тем не менее, для большего контроля точности репликации, полимеразы имеют экзонуклеазную активность, т.е. обнаруживают и исправляют ошибки (например, неправильно спаренные азотистые основания) дочерней цепи ДНК. Таким образом, обеспечивается низкая частота мутаций в здоровых клетках.

Точечные, или миссенс-мутации, в экзонуклеазном домене генов POLE и POLD1 приводят к несостоятельности экзонуклеазной активности полимераз. Такие мутации могут быть как герминальными (наследственными), так и соматическими. Соматические мутации встречаются в 7–12% карцином эндометрия [6] и в 1–2% случаев колоректального рака [7]. Причем, мутации в экзонуклеазном домене POLD1 встречаются исключительно редко [8]. Соответственно, при мутации в экзонуклеазном домене POLE или POLD1, в клетке значительно возрастает количество ошибок в процессе репликации ДНК, что, в конечном итоге, становится причиной развития опухолей с высокой мутационной нагрузкой. Множественные мутации приводят к образованию большого количества неоантигенов, которые представлены в главном комплексе гистосовместимости. Эти неоантигены могут распознаваться Т-лимфоцитами для последующего уничтожения клетки, которая их экспрессирует. В таких условиях опухолевые клетки формируют механизм ускользания от иммунного надзора посредством экспрессии молекул ингибиторных контрольных точек, в частности, PD-1 его лиганда, PD-L1, что приводит к иммунологической толерантности [9].

По гистологическим критериям POLEmut карциномы эндометрия относятся к опухолям с high-grade морфологией. Для них характерна внутриопухолевая гетерогенность, тенденция к солидизации, заметная интра- и перитуморальная лимфоидная инфильтрация. Также в этой группе карцином может отмечаться плоскоклеточная дифференцировка и фокальная выраженная ядерная атипия, напоминающая таковую в серозных карциномах. Все это определяет POLEmut карциномы в группу высокозлокачественных, с морфологической точки зрения, опухолей. И, основываясь на данных гистологического исследования, пациенты с такими карциномами определяются в группу высокого риска, что диктует необходимость проведения агрессивного адъювантного лечения, включающего дистанционную лучевую терапию и химиотерапию.

Несмотря на гистологическую злокачественность обсуждаемой группы опухолей, она имеет наилучший прогноз. Пациенты с карциномами, имеющими мутацию в экзонуклеазном домене POLE, отличаются низким риском постоперационного рецидива и не умирают от этого заболевания [10]. Поэтому назначение адъювантной терапии для пациентов данной категории не обосновано.

Кроме того, благодаря высокой экспрессии молекул ингибиторных контрольных точек PD-L1, POLEmut карциномы являются кандидатами для предоперационной терапии ингибиторами иммунных контрольных точек [11].

Наличие мутации в экзонуклеазном домене POLE значительно меняет тактику лечения. Несмотря на неблагоприятные гистологические факторы, пациенты с данным типом опухолей относятся к группе низкого риска и, согласно рекомендациям ESGO/ESTRO/ESP, оптимальным методом лечения для них является экстирпация матки без назначения адъювантной терапии.

Основным методом определения мутаций в экзонуклеазном домене POLE является экзомное секвенирование, которое может быть выполнено при помощи секвенирования нового поколения, NGS.

В широком смысле секвенирование ДНК — это определение ее нуклеотидной последовательности. А экзомное секвенирование — определение последовательностей нуклеотидов в ее кодирующей части (экзонах). Главное преимущество NGS перед другими методами секвенирования заключается в одновременном анализе нескольких участков генома. Это означает, что параллельно с исследованием экзонуклеазного домена POLE может, например, определяться микросателлитная нестабильность, мутации TP53 и CTNNB1. Это делает NGS методом выбора для определения драйверных мутаций не только в карциномах эндометрия, но и в других солидных опухолях.

ГИПЕРМУТАНТНЫЕ КАРЦИНОМЫ С ДЕФИЦИТОМ СИСТЕМЫ РЕПАРАЦИИ ОШИБОЧНО СПАРЕННЫХ ОСНОВАНИЙ, dMMR

Система репарации (mismatch repair system, MMR) — это система, направленная на выявление и устранение неправильно спаренных оснований, которые не были обнаружены полимеразой во время репликации. К ней относятся четыре основных белка: mutL homolog 1 (MLH1), mutS homolog 2 (MSH2), mutS homolog 6 (MSH6), и postmeiotic segregation increased 2 (PMS2). Белки стабильны только в форме гетеродимеров: MutL α (MLH1 сопряжен с PMS2) и MutS α (MSH2 сопряжен с MSH6). Следует отметить, что MLH1 и MSH2 могут связываться с другими белками системы MMR, образуя, например, гетеродимеры MSH2-MSH3 или MLH1-MLH3. При этом PMS2 и MSH6 подвергаются протеолитической деградации в отсутствие белка-партнера. [12]. Мутации хотя бы в одном гене системы репарации могут привести к нарушению функционирования всей системы. К такому же эффекту приводят и эпигенетические события, такие как, например, гиперметилирование промотора гена MLH1. Как следствие, опухоли с дефектом системы репарации имеют гипермутантный фенотип. В частности, это обнаруживается при увеличении микросателлитных последовательностей в ДНК [13]. Обычно микросателлиты представляют собой последовательности длиной 1–6 нуклеотидов, и их число контролируется системой репарации. Однако, при дефекте этой системы, микросателлиты накапливаются, а их последовательности удлиняются, что, в конечном итоге, проявляется микросателлитной нестабильностью, MSI.

Так как при дефиците систем репарации ошибки в ДНК не исправляются, это приводит к развитию карцином с высокой мутационной нагрузкой. Так же, как и в группе POLEmut, опухоли с признаками dMMR имеют значительно большее количество неоантигенов, чем опухоли с нормально функционирующей системой репарации. Это также

вынуждает опухолевые клетки избегать обнаружения при помощи экспрессии молекул ингибиторных контрольных точек — PD-1 и PD-L1.

В настоящее время используются два основных метода определения микросателлитного статуса: амплифицирование микросателлитных локусов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и определение белков системы репарации ДНК при помощи иммуногистохимии. При иммуногистохимическом методе исследуется экспрес-

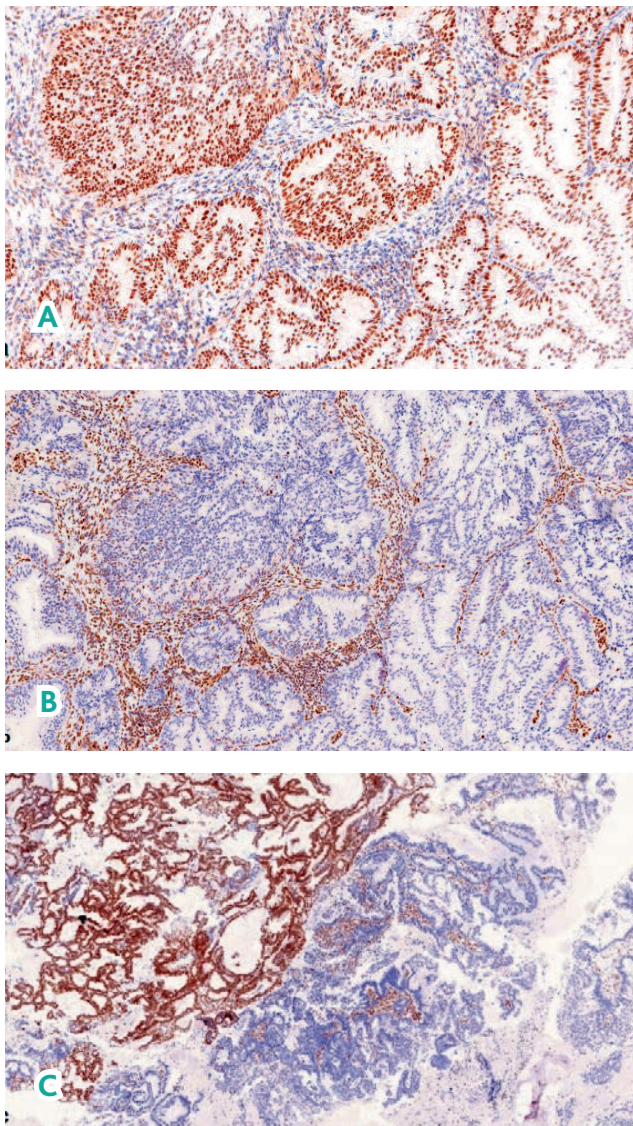


Рисунок 1. Паттерны экспрессии белков системы MMR. Во всех трех случаях позитивным контролем являются клетки стромы.

A — позитивное ядерное окрашивание в опухолевых клетках; B — негативное ядерное окрашивание («выпадение») в опухолевых клетках; C — гетерогенный паттерн экспрессии: 50% опухоли имеет позитивное ядерное окрашивание, 50% не имеет ядерного окрашивания.

Собственные данные.

сия белков системы MMR (PMS2, MLH1, MSH2, MSH6), что является суррогатным маркером наличия или отсутствия MSI. В процессе исследования оценивается ядерная экспрессия маркеров при положительном внутреннем контроле, в роли которого могут выступать клетки стромы, воспалительный инфильтрат или неопухолевая ткань (рис. 1a). Если обнаруживается «выпадение» (т. е. отсутствие окрашивания) хотя бы одного из маркеров, считается, что опухоль несет в себе признаки микросателлитной нестабильности, и это является проявлением дефицита системы репарации (рис. 1b). В патологоанатомическом заключении это обычно выражается фразой «опухоль с признаками dMMR/MSI-H».

В настоящее время исследователи выделяют особый паттерн экспрессии маркеров системы MMR — гетерогенный, или географический. При иммуногистохимическом исследовании это выглядит как частичная потеря экспрессии маркеров (рис. 1c). Такая гетерогенность создает определенные сложности в интерпретации результатов исследования. При этом немаловажными факторами для оценки экспрессии служат личный опыт патолога и его осведомленность о существовании обсуждаемого паттерна, точность соблюдения протокола преаналитического этапа исследования, а также качество самих препаратов и антител в лаборатории. Неизвестно, как часто гетерогенный паттерн экспрессии MMR маркеров принимался патологами за артефакты окрашивания и интерпретировался неверно.

Природа данного явления до конца не изучена. Однако, исследователи связывают гетерогенный паттерн экспрессии маркеров MLH1, PMS2 с гетерогенным гиперметилованием промотора гена MLH1, которое происходит в зависимости от соматических причин и не имеет доказанной связи с наследственными мутациями [14, 15].

Из-за редкости этого феномена пока не существует количественного критерия, который бы определял границу для присвоения опухоли гетерогенного паттерна экспрессии. Однако мы рекомендуем указывать процентное соотношение позитивно и негативно окрашенных частей опухоли. Это позволит в будущем определить, какой процент «выпадения» экспрессии маркеров от площади опухоли является клинически значимым.

При исследовании методом ПЦР используется панель из пяти маркеров, называемая панелью Bethesda. В нее входят два мононуклеотидных локуса (Big Adenine Tract или BAT-25 и BAT-26) и три динуклеотидных локуса (D2S123, D5S346 и D17S250). При отсутствии микросателлитной нестабильности опухоль называется микросателлитно стабильной, MSS. При обнаружении нестабильности в одном из локусов, определяется микросателлитная нестабильность низкой степени, MSI-low, а при обнаружении нестабильности в двух и более локусах, — микросателлитная нестабильность высокой степени, MSI-high. В настоящее время опухоли с MSS и MSI-L объединяются в одну группу MSS [16, 17].

Ряд исследований подтверждает высокий уровень конкордантности между иммуногистохимическим методом

и методом ПЦР [18, 19]. По этой причине нельзя говорить, является ли один из них предпочтительным. Наоборот, они должны использоваться синхронно, дополняя друг друга. Однако, для клинической практики предпочтительным является иммуногистохимический метод, благодаря своей наглядности, а также экономической выгоды.

Третьим, наиболее чувствительным и специфичным методом обнаружения MSI, является NGS. К ограничениям последнего стоит отнести относительно высокую стоимость и низкую доступность в рутинной практике. Однако несомненным преимуществом данной методики является возможность одномоментного определения MSI, мутаций в основных генах MMR, POLE, TP53, что дает исчерпывающую информацию относительно молекулярной классификации рака эндометрия.

Гистологически карциномы с признаками dMMR могут быть как высоко злокачественными опухолями с солидным ростом и с выраженной лимфоидной инфильтрацией, так и иметь эндометриоидную морфологию. Согласно рекомендациям ESGO/ESTRO/ESP данная группа попадает в категорию промежуточного или высокого промежуточного риска, в зависимости от других прогностических факторов.

Однако, благодаря высокому уровню мутационной нагрузки и, как следствие, экспрессии PD-L1, данная группа опухолей становится кандидатами для лечения ингибиторами иммунных контрольных точек.

ОПУХОЛИ С АБЕРРАНТНОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ P53, CN-HIGH

Белок p53 является одним из основных онкосупрессорных белков. При этом кодирующий его ген наиболее часто повреждается в процессе малигнизации [20]. В здоровой клетке в ответ на повреждение ДНК или активацию онкогенов p53 запускает сигнальный путь, приводящий к остановке клеточного цикла и, в дальнейшем, к апоптозу [21]. Подавление функции белка p53 может осуществляться как на генетическом, так и на эпигенетическом уровне. На эпигенетическом уровне деактивация p53 происходит или при непосредственном связывании домена активации транскрипции, или при помощи убиквитина, которым белок p53 «помечается» для дальнейшей утилизации в протеасомах [22]. Дисфункция на генетическом уровне объясняется мутациями в гене TP53. При этом мутантный белок p53 не может полноценно выполнять свои функции и теряет онкосупрессорные свойства [23]. В обоих случаях дисфункция p53 приводит к аномальной пролиферации клеток, которые зачастую имеют поврежденную ДНК.

Наиболее частым типом мутации TP53 является миссенс-мутация [24]. При этом происходит накоплением мутантного белка p53 в ядре клетки, что проявляется ядерным окрашиванием при проведении ИГХ исследования. Однако, при других типах мутаций, например, нонсенс-мутации или мутации сдвига рамки, накопления белка в ядре опухолевой клетки не происходит, поэтому

на иммуногистохимическом уровне они могут быть неверно интерпретированы [25]. Таким образом, иммуногистохимический метод исследования является суррогатным для обнаружения мутации TP53 [26].

В настоящее время выделяется четыре типа экспрессии белка p53: дикий тип и три мутантных (рис. 2). Дикий тип (wild-type) экспрессии представляет собой мозаичную экспрессию с чередованием негативных, слабо позитивно окрашенных и позитивно окрашенных ядер опухолевых клеток. К мутантным типам экспрессии относится, прежде всего, яркая позитивная реакция более, чем в 90% ядер опухолевых клеток (block-type). Также к мутантному типу экспрессии относится полное отсутствие окрашивания ядер (null-type), которое встречается при нонсенс-мутациях или мутациях сдвига рамки [27]. Этот паттерн следует отличать от ложно негативного результата окрашивания, используя внутренний контроль, который может быть представлен неопухоловой тканью, в которой определяется слабая мозаичная реакция. Третьим мутантным паттерном экспрессии p53 является aberrantное цитоплазматическое окрашивание с переменным ядерным окрашиванием. Причем, если при ярком ядерном окрашивании наблюдается слабое цитоплазматическое окрашивание, паттерн экспрессии оценивается как block-type, а не как цитоплазматический [28].

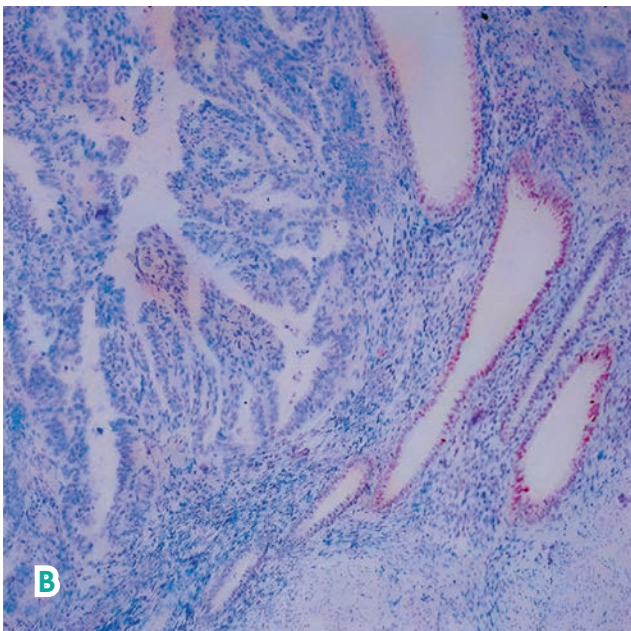
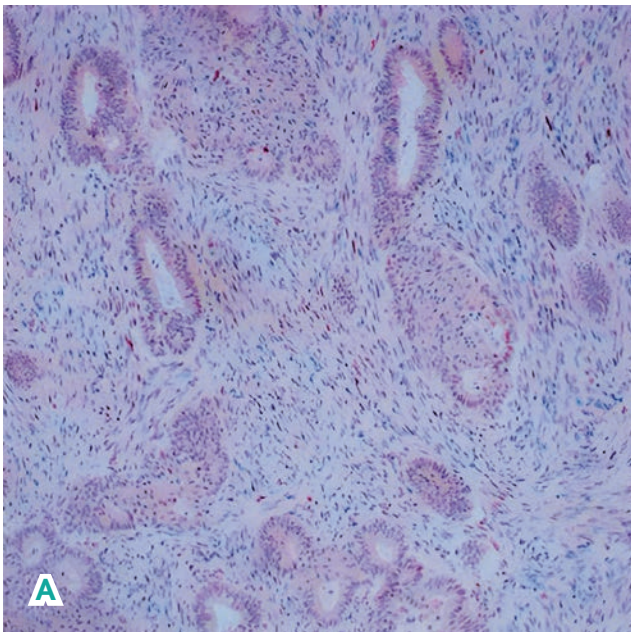
Наиболее частым гистологическим типом карцином эндометрия, при котором обнаруживается мутация TP53 или мутантный тип экспрессии p53, является серозная карцинома, однако эти aberrации могут встречаться и в эндометриоидных карциномах. Schulthei et al. в своем исследовании проанализировали 228 карцином эндометрия, среди которых были 186 эндометриоидных и 42 серозных. При этом в 15% эндометриоидных карцином эндометрия обнаруживалась мутация TP53 [29].

Мутантная экспрессия белка p53 является независимым фактором неблагоприятного исхода, и пациенты с карциномами этого типа относятся к группе высокого риска. Согласно рекомендациям ESGO/ESTRO/ESP, тактикой лечения в данном случае является дистанционная лучевая терапия и/или системная химиотерапия (карбоплатин и паклитаксел).

ОПУХОЛИ С НЕСПЕЦИФИЧНЫМ МОЛЕКУЛЯРНЫМ ПРОФИЛЕМ, NSMP, CN-LOW

В данную группу определяются карциномы, которые не имеют обсуждаемых выше мутаций. Несмотря на кажущуюся простоту определения, эта группа карцином не однородна по гистологическим проявлениям и клиническому прогнозу. Обычно это карциномы, которые относятся к первому типу по классификации Я.В. Бохмана, т.е. эндометриоидные карциномы эндометрия с относительно благоприятным клиническим течением. Однако, к обсуждаемой группе могут относиться и агрессивные

карциномы с high-grade морфологией. Из-за такой разности в исходах внутри одной группы возникает необходимость выделения среди карцином эндометрия NSMP более агрессивных подгрупп. Молекулярными маркерами, служащими для этой цели, являются экспрессия L1CAM и мутация в гене CTNNB1.



Молекула клеточной адгезии L1 (L1 cell adhesion molecule, L1CAM, CD171) представляет собой трансмембранный гликопротеин из суперсемейства иммуноглобулинов. Он имеет значение для нейрогенеза, регулирует клеточную адгезию и миграцию. Кроме того, усиление экспрессии L1CAM повышает подвижность клеток и играет важную роль в эпителиально-мезенхимальном переходе [30, 31]. На данный момент считается, что экспрессия L1CAM является независимым фактором риска для местного распространения опухоли и метастазирования [32, 33].

Исследование экспрессии L1CAM может проводиться иммуногистохимическим методом. Если 10% и более опухолевых клеток экспрессируют L1CAM, реакция считается положительной, т. е. определяется сверхэкспрессия L1CAM [34].

Экспрессия L1CAM в карциномах эндометрия в группе NSMP может указывать на необходимость проведения более агрессивного хирургического лечения, так как постоперационная выживаемость пациентов с L1CAM-позитивными/p53-wildtype карциномами сопоставима с таковой у группы с p53abn [34, 35].

Другим значимым молекулярным событием для карцином группы NSMP является мутация в гене CTNNB1, который кодирует молекулу β -катенина. Эта мутация может запускать каноничный (β -катенин-зависимый) сигнальный путь Wnt, который в нормальных условиях регулирует клеточную пролиферацию и выживание.

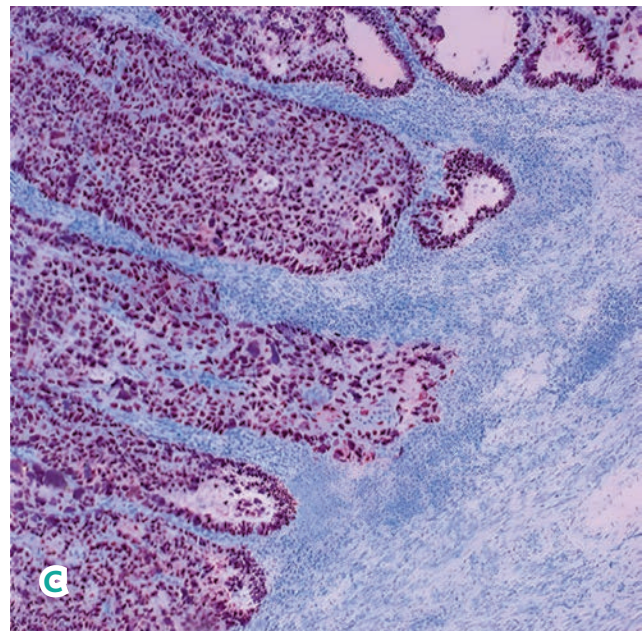


Рисунок 2. Типы экспрессии белка p53.

А. Дикий тип экспрессии, который характеризуется различной интенсивностью окрашивания ядер опухолевых клеток.

В. Null-типе экспрессия белка p53, характеризуется отсутствием ядерной реакции в опухолевых клетках. В левой половине изображения представлены неопухолевые структуры в качестве внутреннего контроля.

С. Block-типе экспрессия белка p53, которая характеризуется ярким диффузным ядерным окрашиванием. В левой половине изображения представлены клетки стромы в качестве внутреннего контроля.

Собственные данные.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Современная молекулярная классификация карцином эндометрия

	POLE-ультрамутантный РЭ	MMR-дефицитный РЭ	p53-мутантный РЭ	РЭ без специфического молекулярного профиля, NSMP
Молекулярные особенности	> 100 мутаций/Мб, SCNA низкий, MSS	10–100 мутаций/Мб, SCNA низкий, MSI	< 10 мутаций/Мб SCNA высокий, MSS	< 10 мутаций/Мб, SCNA низкий, MSS; мутация в <i>CTNNB1</i> в 30–40%
Гистологические черты	Обычно high-grade карциномы, со смешанной морфологией и наличием гигантских клеток, заметные TIL	Обычно high-grade карциномы, заметные TIL, муцинозная дифференцировка	Обычно high-grade карциномы, с заметной клеточной атипией	Часто low-grade, с плоскоклеточной дифференцировкой или морулами, TIL отсутствуют
Методы диагностики	NGS, ПЦР	ИГХ, NGS	ИГХ, NGS	ИГХ, NGS
Клинические особенности	Ранний возраст проявления	Могут быть ассоциированы с синдромом Линча	Агрессивное течение, выявление на поздних стадиях	Высокий ИМТ
Прогноз	Хороший	Промежуточный	Плохой	Промежуточный или хороший

ИГХ — иммуногистохимия;

ИМТ — индекс массы тела;

ПЦР — полимеразная цепная реакция;

РЭ — рак эндометрия;

MMR — система репарации ошибочно спаренных нуклеотидов;

MSI — микросателлитная нестабильность;

MSS — микросателлитная

стабильность;

NGS — секвенирование генома нового поколения;

NSMP — неспецифицированный молекулярный профиль;

SCNA — изменение числа копий [участков ДНК]

соматических клеток;

TIL — лимфоциты, инфильтрирующие опухоль.

Классификация WHO опухолей женской репродуктивной системы, 5th ed., 2020.

Когда Wnt-путь неактивен, β-катенин фосфорилируется комплексом деструкции, а именно, фосфорилированию подвергаются серин-тирозиновые остатки, которые кодируются в 3 экзоне гена *CTNNB1*. В таком виде β-катенин распознается убиквитином и подвергается протеасомной деградации [36]. При мутации в 3 экзоне гена *CTNNB1* серин-тирозиновые остатки не могут быть фосфорилированы. Как следствие, убиквитин не распознает β-катенин, и он не расщепляется в протеасомах, что приводит к аномальной активации онкогенов, экспрессия которых контролируется сигнальным путем Wnt [37].

Обнаружение мутации *CTNNB1* в группе NSMP предсказывает неблагоприятное клиническое течение карцином и высокий риск местного рецидива [38–40].

Наиболее информативным методом детекции мутации *CTNNB1* является NGS. В качестве суррогатного маркера применяется иммуногистохимическое определение экспрессии β-катенина. Однако, валидность этого маркера как полноценного суррогата обсуждается [38].

При иммуногистохимической реакции оценивается процент опухолевых клеток, которые имеют позитивную ядерную реакцию. В качестве позитивного внутреннего контроля используется нормальные эндометриальные железы, клеточная мембрана которых должна быть ярко окрашена [29].

Тем не менее, для карцином группы NSMP определяющее прогностическое значение, на данный момент, имеет гистологический вариант и степень гистологической злокачественности, которые определяются при рутинной

окраске гематоксилином и эозином. Обсуждаемые выше молекулярные маркеры не являются обязательными для определения, однако, могут помочь в выборе хирургической тактики и адъювантного лечения.

С клинической точки зрения, у пациентов с карциномой эндометрия NSMP можно ожидать благоприятное течение заболевания, например, микросателлитно стабильные эндометриодные карциномы с p53-wildtype экспрессией, минимальной инвазией в миометрий и отсутствием лимфоваскулярной инвазии, так и неблагоприятное, например, микросателлитно стабильные эндометриодные карциномы с p53-wildtype экспрессией и сверхэкспрессией L1CAM при наличии фокусов лимфоваскулярной инвазии.

ПРИМЕНЕНИЕ НОВОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ КАРЦИНОМ ЭНДОМЕТРИЯ

Новая молекулярная классификация была создана для того, чтобы повысить уровень согласия между экспертами при помощи надежных молекулярных факторов, которые бы не зависели от субъективного взгляда наблюдателя и, соответственно, служили бы обоснованием для специфического для каждой группы лечения. Однако, ее применение связано с определёнными сложностями.

Во-первых, молекулярные сигнатуры опухолей могут пересекаться. Например, мутация TP53, которая считается специфичной для группы CN-high, встречается в ней в 91% случаев, а также она обнаруживается в POLEmut

(35%), в dMMR (8%) и, редко, в CN-low карциномах эндометрия (1%) [41]. Однако, в группе POLEmut эта мутация, видимо, является вторичной по отношению к мутации POLE и не имеет такого клинического значения, как в группе CN-high. Также в группе POLEmut могут встречаться опухоли с признаками dMMR/MSI [42]. При этом мутация POLE может или копировать фенотип опухоли с MSI, т. е. иметь мутации в микросателлитах при функционирующей системе репарации, или привести к дефекту в генах белков MMR и вызвать тем самым MSI. В таком случае, дефицит системы репарации будет также вторичен по отношению к мутации POLE [43].

Во-вторых, применяться молекулярная классификация может только с использованием всех тестов: определения мутации в экзонуклеазном домене гена POLE, определения статуса системы MMR и определения экспрессии p53. Как становится понятно из предыдущего абзаца, упущение хотя бы одного из тестов может привести к неверной интерпретации результатов. Особенно значимо в этом отношении определение мутации POLE. Поэтому Всемирной организацией здравоохранения предлагается иерархическая схема проведения молекулярных тестов.

В-третьих, выполнить весь спектр диагностических тестов зачастую невозможно по экономическим причинам. К примеру, экзомное секвенирование, которое на данный момент является наилучшим способом обнаружения мутации в экзонуклеазном домене POLE, представляет собой дорогостоящий процесс, оборудование для которого имеется далеко не в каждой лаборатории. Выходом может стать изучение «горячих точек» — 5 наиболее часто встречаемых мутаций: pPro286Arg, p. Val411Leu, pSer297Phe, p. Ala456Pro, p. Ser459Phe. Данные мутации возможно определять при помощи секвенирования по Сэнгеру и / или мультиплексной ПЦР.

ЛИТЕРАТУРА

1. ASTEC / EN. 5 Study Group, Blake P, Swart AM, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN. 5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet*. 2009 ; 373 (9658) : 137–146. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61767-5. [PubMed].
2. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van de Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma : multicentre randomised trial. *PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet*. 2000 Apr 22 ; 355 (9213) : 1404–11. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02139-5. [PubMed].
3. Kunkel TA. DNA replication fidelity. *J Biol Chem*. 2004 Apr 23 ; 279 (17) : 16895–8. doi: 10.1074/jbc.R400006200. [PubMed].
4. Pursell ZF, Isoz I, Lundström EB, Johansson E, Kunkel TA. Yeast DNA polymerase epsilon participates in leading-strand DNA replication. *Science*. 2007 ; 317 (5834) : 127–130. doi: 10.1126/science.1144067. [PubMed].
5. Nick McElhinny SA, Gordenin DA, Stith CM, Burgers PM, Kunkel TA. Division of labor at the eukaryotic replication fork. *Mol Cell*. 2008 ; 30 (2) : 137–144. doi: 10.1016/j.molcel.2008.02.022. [PubMed].
6. David N. Church, Sarah E. W. Briggs, Claire Palles, Enric Domingo, Stephen J. Kearsley, Jonathon M. Grimes, Maggie Gorman, Lynn Martin, Kimberley M. Howarth, Shirley V. Hodgson, The NSECG Collaborators, Kulvinder Kaur, Jenny Taylor, Ian P. M. Tomlinson, DNA polymerase ϵ and δ exonuclease domain mutations in endometrial cancer, *Human Molecular Genetics*, Volume 22, Issue 14, 15 July 2013, Pages 2820–2828, doi.org/10.1093/hmg/ddt131. [PubMed].
7. Domingo E, Freeman-Mills L, Rayner E, Claire M, Briggs S, Vermeulen L, Fessler E, Medema JP, Boot A, Morreau H, van Wezel T, Liefers CJ, Lothe RA, Danielsen SA, Sveen A, Nesbakken A, Zlobec I, Lugli A, Koelzer VH, Berger MD, Castellvi-Bel S, Muñoz J; Epicolon consortium, de Bruyn M, Nijman HW, Novelli M, Lawson K, Oukrif D, Frangou E, Dutton P, Tejpar S, Delorenzi M, Kerr R, Kerr D, Tomlinson I, Church DN. Somatic POLE proofreading domain mutation, immune response, and prognosis in colorectal cancer : a retrospective, pooled biomarker study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016 Nov ; 1 (3) : 207–216. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30014-0. [PubMed].
8. Temko D, Van Gool IC, Rayner E, et al. Somatic POLE exonuclease domain mutations are early events in sporadic endometrial and colorectal carcinogenesis, determining driver mutational landscape, clonal neoantigen burden and immune response. *J Pathol*. 2018 ; 245 (3) : 283–296. doi: 10.1002/path.5081. [PubMed].
9. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 22 ; 12 (4) : 252–64. doi: 10.1038/nrc3239. [PubMed].
10. McAlpine JN, Chiu DS, Nout RA, Church DN, Schmidt P, Lam S, Leung S, Bellone S, Wong A, Brucker SY, Lee CH, Clarke BA, Huntsman DG, Bernardini MQ, Ngeow J, Santin AD, Goodfellow P, Levine DA, Köbel M, Kommoss S, Bosse T, Gilks CB, Talhouk A. Evaluation of treatment effects in patients with endometrial cancer and POLE mutations : An individual patient data meta-analysis. *Cancer*. 2021 Jul 15 ; 127 (14) : 2409–2422. doi: 10.1002/cncr.33516. [PubMed].
11. Cao, W., Ma, X., Fischer, J. V. et al. Immunotherapy in endometrial cancer : rationale, practice and perspectives. *Biomark Res* 9, 49 (2021). doi.org/10.1186/s40364-021-00301-z. [PubMed].
12. Pečina-Šlaus N, Kafka A, Salamon I, Bukovac A. Mismatch Repair Pathway, Genome Stability and Cancer. *Front Mol Biosci*. 2020 ; 7 : 122. Published 2020 Jun 26. doi: 10.3389/fmolb.2020.00122. [PubMed].
13. Latham A, Srinivasan P, Kemel Y, Shia J, Bandlamudi C, Mandelker D, Middha S, Hechtman J, Zehir A, Dubard-Gault M, Tran C, Stewart C, Sheehan M, Penson A, DeLair D, Yaeger R, Vijai J, Mukherjee S, Galle J, Dickson MA, Janjigian Y, O'Reilly EM, Segal N, Saltz LB, Reidy-Lagunes D, Varghese AM, Bajorin

- D, Carlo MI, Cadoo K, Walsh MF, Weiser M, Aguilar JG, Klimstra DS, Diaz LA Jr, Baselga J, Zhang L, Ladanyi M, Hyman DM, Solit DB, Robson ME, Taylor BS, Offit K, Berger MF, Stadler ZK. Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Feb 1 ; 37 (4) : 286–295. doi: 10.1200/JCO.18.00283. [PubMed].
14. Pai RK, Plesec TP, Abdul-Karim FW, Yang B, Marquard J, Shadrach B, Roma AR. Abrupt loss of MLH1 and PMS2 expression in endometrial carcinoma : molecular and morphologic analysis of 6 cases. *Am J Surg Pathol*. 2015 Jul ; 39 (7) : 993–9. doi: 10.1097/PAS.0000000000000415. [PubMed].
 15. Watkins JC, Nucci MR, Ritterhouse LL, Howitt BE, Sholl LM. Unusual Mismatch Repair Immunohistochemical Patterns in Endometrial Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2016 Jul ; 40 (7) : 909–16. doi: 10.1097/PAS.0000000000000663. [PubMed].
 16. Hashmi AA, Mudassir G, Hashmi RN, Irfan M, Asif H, Khan EY, Abu Bakar SM, Faridi N. Microsatellite Instability in Endometrial Carcinoma by Immunohistochemistry, Association with Clinical and Histopathologic Parameters. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019 Sep 1 ; 20 (9) : 2601–2606. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.9.2601. [PubMed].
 17. Goel A, Nagasaka T, Hamelin R, Boland CR. An optimized pentaplex PCR for detecting DNA mismatch repair-deficient colorectal cancers. *PLoS One*. 2010 Feb 24 ; 5 (2) : e9393. doi: 10.1371/journal.pone.0009393. Erratum in : *PLoS One*. 2010 ; 5 (3). doi: 10.1371/annotation/572bb6d3-0315-40b1-a6d7-ce-818809b5ea. [PubMed].
 18. McConechy MK, Talhouk A, Li-Chang HH, Leung S, Huntsman DG, Gilks CB, McAlpine JN. Detection of DNA mismatch repair (MMR) deficiencies by immunohistochemistry can effectively diagnose the microsatellite instability (MSI) phenotype in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol*. 2015 May ; 137 (2) : 306–10. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.01.541. [PubMed].
 19. Loughrey MB, McGrath J, Coleman HG, Bankhead P, Maxwell P, McGready C, Bingham V, Humphries MP, Craig SG, McQuaid S, Salto-Tellez M, James JA. Identifying mismatch repair-deficient colon cancer : near-perfect concordance between immunohistochemistry and microsatellite instability testing in a large, population-based series. *Histopathology*. 2021 Feb ; 78 (3) : 401–413. doi: 10.1111/his.14233. [PubMed].
 20. Kandoth C, McLellan MD, Vandin F, Ye K, Niu B, Lu C, Xie M, Zhang Q, McMichael JF, Wyczalkowski MA, Leiserson MDM, Miller CA, Welch JS, Walter MJ, Wendl MC, Ley TJ, Wilson RK, Raphael BJ, Ding L. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*. 2013 Oct 17 ; 502 (7471) : 333–339. doi: 10.1038/nature12634. [PubMed].
 21. Goh AM, Coffill CR, Lane DP. The role of mutant p53 in human cancer. *J Pathol*. 2011 Jan ; 223 (2) : 116–26. doi: 10.1002/path.2784. [PubMed].
 22. Shaikh MF, Morano WF, Lee J, Gleeson E, Babcock BD, Michl J, Sarafraz-Yazdi E, Pincus MR, Bowne WB. Emerging Role of MDM2 as Target for Anti-Cancer Therapy : A Review. *Ann Clin Lab Sci*. 2016 Dec ; 46 (6) : 627–634. PMID: 27993876. [PubMed].
 23. Rivlin N, Brosh R, Oren M, Rotter V. Mutations in the p53 Tumor Suppressor Gene : Important Milestones at the Various Steps of Tumorigenesis. *Genes Cancer*. 2011 Apr ; 2 (4) : 466–74. doi: 10.1177/1947601911408889. [PubMed].
 24. Tuna M, Ju Z, Yoshihara K, Amos CI, Tanyi JL, Mills GB. Clinical relevance of TP53 hotspot mutations in high-grade serous ovarian cancers. *Br J Cancer*. 2020 Feb ; 122 (3) : 405–412. doi: 10.1038/s41416-019-0654-8. [PubMed].
 25. Schultheis AM, Martelotto LG, De Filippo MR, Piscuglio S, Ng CK, Hussein YR, Reis-Filho JS, Soslow RA, Weigelt B. TP53 Mutational Spectrum in Endometrioid and Serous Endometrial Cancers. *Int J Gynecol Pathol*. 2016 Jul ; 35 (4) : 289–300. doi: 10.1097/PGP.0000000000000243. [PubMed].
 26. Soussi T, Leroy B, Taschner PE. Recommendations for analyzing and reporting TP53 gene variants in the high-throughput sequencing era. *Hum Mutat*. 2014 Jun ; 35 (6) : 766–78. doi: 10.1002/humu.22561. [PubMed].
 27. Obata T, Nakamura M, Mizumoto Y, Iizuka T, Ono M, Terakawa J, Daikoku T, Fujiwara H. Dual expression of immunoreactive estrogen receptor β and p53 is a potential predictor of regional lymph node metastasis and postoperative recurrence in endometrial endometrioid carcinoma. *PLoS One*. 2017 Nov 30 ; 12 (11) : e0188641. doi: 10.1371/journal.pone.0188641. [PubMed].
 28. Köbel M, Ronnett BM, Singh N, Soslow RA, Gilks CB, McCluggage WG. Interpretation of P53 Immunohistochemistry in Endometrial Carcinomas : Toward Increased Reproducibility. *Int J Gynecol Pathol*. 2019 Jan ; 38 Suppl 1 (Iss 1 Suppl 1) : S123–S131. doi: 10.1097/PGP.0000000000000488. [PubMed].
 29. Schultheis AM, Martelotto LG, De Filippo MR, Piscuglio S, Ng CK, Hussein YR, Reis-Filho JS, Soslow RA, Weigelt B. TP53 Mutational Spectrum in Endometrioid and Serous Endometrial Cancers. *Int J Gynecol Pathol*. 2016 Jul ; 35 (4) : 289–300. doi: 10.1097/PGP.0000000000000243. [PubMed].
 30. Kiefel H, Bondong S, Hazin J, Ridinger J, Schirmer U, Riedel S, Altevogt P. L1CAM : a major driver for tumor cell invasion and motility. *Cell Adh Migr*. 2012 Jul-Aug ; 6 (4) : 374–84. doi: 10.4161/cam.20832. [PubMed].
 31. Chen J, Gao F, Liu N. L1CAM promotes epithelial to mesenchymal transition and formation of cancer initiating cells in human endometrial cancer. *Exp Ther Med*. 2018 Mar ; 15 (3) : 2792–2797. doi: 10.3892/etm.2018.5747. [PubMed].
 32. Kommos FK, Karnezis AN, Kommos F, Talhouk A, Taran FA, Staebler A, Gilks CB, Huntsman DG, Krämer B, Brucker SY, McAlpine JN, Kommos S. L1CAM further stratifies endometrial carcinoma patients with no specific molecular risk profile. *Br J Cancer*. 2018 Aug ; 119 (4) : 480–486. doi: 10.1038/s41416-018-0187-6. [PubMed].
 33. Altevogt P, Doberstein K, Fogel M. L1CAM in human cancer. *Int J Cancer*. 2016 Apr 1 ; 138 (7) : 1565–76. doi: 10.1002/ijc.29658. [PubMed].
 34. Zeimet AG, Reimer D, Huszar M, Winterhoff B, Puistola U, Azim SA, Müller-Holzner E, Ben-Arie A, van Kempen LC, Petru E, Jahn S, Geels YP, Massuger LF, Amant F, Polterauer S, Lappi-Blanco E, Bulten J, Meuter A, Tanouye S, Oppelt P, Stroh-Weigert M, Reinthaller A, Mariani A, Hackl W, Netzer M, Schirmer U, Vergote I, Altevogt P, Marth C, Fogel M. L1CAM in early-stage type I endometrial cancer : results of a large multicenter eval-

- uation. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Aug 7; 105 (15) : 1142–50. doi: 10.1093/jnci/djt144. [PubMed].
35. Van Gool IC, Stelloo E, Nout RA, Nijman HW, Edmondson RJ, Church DN, MacKay HJ, Leary A, Powell ME, Mileskin L, Creutzberg CL, Smit VT, Bosse T. Prognostic significance of L1CAM expression and its association with mutant p53 expression in high-risk endometrial cancer. *Mod Pathol.* 2016 Feb; 29 (2) : 174–81. doi: 10.1038/modpathol.2015.147. [PubMed].
 36. Jung YS, Park JI. Wnt signaling in cancer : therapeutic targeting of Wnt signaling beyond β -catenin and the destruction complex. *Exp Mol Med.* 2020 Feb; 52 (2) : 183–191. doi: 10.1038/s12276-020-0380-6. [PubMed].
 37. Yang K, Wang X, Zhang H, Wang Z, Nan G, Li Y, Zhang F, Mohammed MK, Haydon RC, Luu HH, Bi Y, He TC. The evolving roles of canonical WNT signaling in stem cells and tumorigenesis : implications in targeted cancer therapies. [PubMed].
 38. Kurnit KC, Kim GN, Fellman BM, Urbauer DL, Mills GB, Zhang W, Broaddus RR. CTNNB1 (beta-catenin) mutation identifies low grade, early stage endometrial cancer patients at increased risk of recurrence. *Mod Pathol.* 2017 Jul; 30 (7) : 1032–1041. doi: 10.1038/modpathol.2017.15. [PubMed].
 39. Liu Y, Patel L, Mills GB, Lu KH, Sood AK, Ding L, Kucherlapati R, Mardis ER, Levine DA, Shmulevich I, Broaddus RR, Zhang W. Clinical significance of CTNNB1 mutation and Wnt pathway activation in endometrioid endometrial carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2014 Sep 10; 106 (9) : dju245. doi: 10.1093/jnci/dju245. [PubMed].
 40. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, Jürgenliemk-Schulz IJ, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, Nijman HW, Putter H, Bosse T, Creutzberg CL, Smit VT. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer—Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin Cancer Res.* 2016 Aug 15; 22 (16) : 4215–24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2878. [PubMed].
 41. Hussein YR, Weigelt B, Levine DA, Schoolmeester JK, Dao LN, Balzer BL, Liles G, Karlan B, Köbel M, Lee CH, Soslow RA. Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic POLE exonuclease domain mutations. *Mod Pathol.* 2015 Apr; 28 (4) : 505–14. doi: 10.1038/modpathol.2014.143. [PubMed].
 42. Billingsley CC, Cohn DE, Mutch DG, Stephens JA, Suarez AA, Goodfellow PJ. Polymerase ϵ (POLE) mutations in endometrial cancer : clinical outcomes and implications for Lynch syndrome testing. *Cancer.* 2015 Feb 1; 121 (3) : 386–94. doi: 10.1002/cncr.29046. [PubMed].
 43. Talhouk A, McAlpine JN. New classification of endometrial cancers : the development and potential applications of genomic-based classification in research and clinical care. *Gynecol Oncol Res Pract.* 2016 Dec 13; 3 : 14. doi: 10.1186/s40661-016-0035-4. [PubMed].
 44. Han J, Kim HS. Abdominopelvic Metastasis of Endometrial Serous Carcinoma Initially Misdiagnosed as Early-Stage Low-Grade Endometrioid Carcinoma : The Importance of Recognizing Minimal Uterine Serous Carcinoma. *Case Rep Oncol.* 2020 Dec 23; 13 (3) : 1537–1544. doi: 10.1159/000511701. [PubMed].
 45. Carvalho JP, Del Giglio A, Achatz MI, Carvalho FM. Complete Clinical Response in Stage IVB Endometrioid Endometrial Carcinoma after First-Line Pembrolizumab Therapy : Report of a Case with Isolated Loss of PMS2 Protein. *Case Rep Oncol.* 2020 Sep 7; 13 (3) : 1067–1074. doi: 10.1159/000510000. [PubMed].