

фічного імунітету (зниження ПКК).

Отже, результати досліджень показали, що ПА моноцитів і нейтрофілів ПК в обстежених хворих на В-ХЛЛ перебувала практично в межах норми. Відсутність інфекційних ускладнень у даної категорії хворих, імовірно, можна пояснити розвитком компенсаторних реакцій природного природженого імунітету, в яких безпосередньо беруть участь моноцити й нейтрофіли ПК.

Отримані дані свідчать, що збереження функціональної активності моноцитів і нейтрофілів є одним із вирішальних факторів, що запобігають розвитку інфекційних ускладнень у хворих на В-ХЛЛ. Виходячи з цього, рівень ПА моноцитів і нейтрофілів ПК можна розглядати як імунологічний прогностичний критерій ризику

розвитку інфекційних ускладнень у хворих на В-ХЛЛ.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Essential Hematology*. — Third edition / A. V. Hoffbrand, J. Petit (eds). — Oxford: Blackwell Science Ltd, 1999. — 238 p.
2. Ярилин А. А. Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1999. — 606 с.
3. *Лабораторная диагностика онкогематологических заболеваний* / Д. Ф. Глузман, И. В. Абраменко, Л. М. Скляренко, В. А. Надгорная. — К.: Морион, 1998. — 336 с.
4. Rozman C., Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 1052-1057.
5. A low concentration of ethanol reduce the chemiluminescence of human granulocytes and monocytes but not the tumor necrosis factor alpha production by monocytes after endotoxin stimulation / A. Pariesak, J. Die-drich, C. Shafer, K. Bode // *Infection and immunity*. — 1999. — Vol. 66, N 6. — P. 2809-2813.

6. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Оценка основных этапов фагоцитарного процесса: современные подходы и перспективы развития исследований // Пат. физиология и эксперим. терапия. — 1995. — № 3. — С. 3-10.

7. Метод визначення фагоцитарної активності нейтрофілів і моноцитів периферичної крові: Інформ. лист / Гордієнко Ал. І., Ісакова Л. М., Гордієнко Ан. І. — К., 2004. — № 213. — 5 с.

8. Гордиенко А. И. Иммунологические аспекты В-клеточного хронического лимфолейкоза // Укр. журнал гематології та трансфузіології. — 2004. — № 5. — С. 15-18.

9. Effects of zinc on the reactive oxygen species generating capacity of human neutrophils and on the serum opsonic activity in vitro / H. Hasegawa, Kat. Suzuki, Koh. Suzuki et al. // *Luminescence*. — 2000. — Vol. 15. — P. 321-327.

10. Тутельян А. В., Клебанов Г. И. Прайминг фагоцитов и его применение в системе оценки специфической активности иммунорегуляторных соединений // *Иммунология*. — 2004. — Vol. 15., N 1. — P. 14-16.

УДК 618.145-006:575.224.234

В. Г. Дубініна, В. М. Боброва

ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ РАКУ ЕНДОМЕТРІЯ

Одеський державний медичний університет

Рак ендометрія є найбільш поширеною злоякісною пухлинною жіночого генітального тракту. В індустріальних країнах частота зустрічальності раку ендометрія коливається від 10 до 25 захворілих на 100 000 здорових жінок [1]. Незважаючи на високий ступінь виживаності раку ендометрія, пухлини різні за морфологією, часто мають несприятливий перебіг, характеризуються агресивністю та поганим прогнозом. Молекулярний патогенез раку ендометрія залишається недостатньо вивченим.

Метою нашої роботи є огляд сучасних теорій та фактів, які торкаються генетики раку ендометрія.

Клініко-патологічна характеристика раку ендометрія

Рак ендометрія умовно поділяють на спадковий і спорадичний. Близько 10 % випадків раку ендометрія вважають спадковим [2]. Спадкові форми раку ендометрія представлені синдромами Lynch, Muir — Torre, Cowden, атаксії-телеангіектазії та нейрофібромато-

зу 1-го типу (табл. 1). При спадкових формах раку ендометрія захворювання проявляється на дві декади раніше, ніж при спорадичних формах [3]. Це захворювання маніфестує в молодому віці і характеризується ситоподібною структурою росту, високою стадійністю, муцинозною диференціацією та некрозом [4].

Рак прямої кишки й ендометрія часто поєднується з раком яєчників, уретри, нирок, підшлункової залози, тонкої кишки та шлунка і класифікується як синдром Lynch 2



Спадкові синдроми, до складу яких входить рак ендометрія

Синдром	Клінічна характеристика	Відповідальні гени	Функції генів
Lynch 2	Рак прямої кишки, ендометрія, яєчників, уретри, нирок, підшлункової залози, тонкого кишечника та шлунка	<i>MSH2, MLH1, PMS1, MSH6, MLH3</i>	Міс-мач репарація, виправлення помилок реплікації ДНК і неточностей репарації двониткових розривів
Muir — Torre	Множинні пухлини сальних залоз шкіри, рак шлунка, прямої кишки, ендометрія, лімфоми	<i>MSH2, MLH1, MLH3</i>	Міс-мач репарація, виправлення помилок реплікації ДНК і неточностей репарації двониткових розривів
Нейрофіброматоз, тип 1 (Recklinghausen)	Множинні нейрофіброми шкіри, плексиформні нейрофіброми, гліоми ЦНС, лімфоми, рак ендометрія	<i>MSH2, MLH1, PMS1, MSH6, MLH3</i> NF1	Міс-мач репарація, виправлення помилок реплікації ДНК і неточностей репарації двониткових розривів Регулює активність сімейства <i>ras</i> онкобілків у нервових клітинах
Атаксія-телеангіектазія	Мозочкова атаксія, телеангіектазії, злоякісні пухлини лімфоретикулярної тканини, рак шкіри, молочних залоз, ендометрія, шлунка, підшлункової залози, головного мозку	ATM	Відповідає за реплікацію ДНК
Cowden	Гамартоми, злоякісні пухлини молочної та щитоподібної залоз, ендометрія	PTEN	Регулює поділ клітин, їх життєздатність, апоптоз і міграцію клітин

[5]. При синдромі Muir — Torre домінують множинні пухлини сальних залоз шкіри, а також рак шлунка, прямої кишки, ендометрія, лімфоми [6]. У патогенез цих синдромів залучені гени міс-мач репарації ДНК (*MSH2, MLH1, PMS1, MSH6, MLH3*). Багато хто з дослідників схильний вважати синдром Muir — Torre фенотиповим варіантом спадкового неполіпозного раку прямої кишки (синдрому Lynch) [7]. Описано випадок поєднання нейрофіброматозу з раком ендометрія, причиною цього може бути участь генів репарації у патогенезі нейрофіброматозу [8]. Система міс-мач репарації виправляє, головним чином, помилки реплікації ДНК і неточності репарації двониткових розривів. Головною рисою синдрому Lynch є розвиток у молодому віці пухлин товстої кишки, ендометрія, шлунка та ін. Переважне виникнення пухлин цих органів, можливо, пов'язане з високим проліферативним потенціалом клітин (слизовий епітелій, епітелій шкіри, кліти-

ни-попередники крові тощо). Виникнення пухлин при дисфункції *MSH2, MLH1, PMS1, MSH6, MLH3* пов'язане, мабуть, з підвищеною ймовірністю мутацій у протоонкогенах і пухлинних супресорах.

Крім того, рак ендометрія трапляється в родинах з атаксією-телеангіектазією. Це захворювання характеризується мозочковою атаксією, телеангіектазіями на відкритих ділянках тіла та іншими неврологічними симптомами [5]. При атаксії-телеангіектазії підвищується частота розвитку злоякісних пухлин лімфоретикулярної тканини, а також раку шкіри, грудей, ендометрія, шлунка, підшлункової залози, головного мозку. У хворих на атаксію-телеангіектазію виникають мутації в гені ATM (ген, що відповідає за реплікацію ДНК) і спостерігається хромосомна нестабільність. Атаксія-телеангіектазія — автосомно-рецесивне захворювання, що трапляється нечасто, однак гетерозиготні носії становлять близько 1 % у популяції. Гете-

розиготні носії мутацій гена ATM за статистикою частіше за інших хворіють на онкозахворювання, такі люди є більш чутливими до сонячних променів і радіації.

Спадкові мутації гена PTEN є причиною синдрому Cowden, який характеризується розвитком гамартом з підвищеним ризиком виникнення злоякісних пухлин молочної, щитоподібної залоз та ендометрія [9].

Більшість випадків раку ендометрія (90 %) нерегулярні. Спорадичний рак ендометрія морфологічно гетерогенний, найбільш загальні форми — це ендометріодна та серозна або світлоклітинна морфологія. Пухлини із ендометріодною морфологією відрізняються від пухлин із серозною або світлоклітинною морфологією. Ці відмінності лягли в основу поділу спорадичних форм раку ендометрія на дві великі групи. Перша група вміщує естрогензалежні пухлини, які виявляються у жінок в пре- або перименопаузі, часто низької ста-



Відмінності між двома різними типами раку ендометрія

Параметри	Тип 1	Тип 2
Менструальна історія	Ановуляторні кровотечі	Без відхилень
Фертильність	Знижена; безплідність	Без відхилень
Вік менопаузи	>50	<50
Вагінальна цитологія в менопаузі	Естрогенна активність	Атрофія
Тривалість діагнозу	Передменопаузальний	Пізня постменопауза/старість
Гістологія яєчників	Стромальна гіперплазія, синдром полікістозу яєчників, естрогенпродукуючі пухлини	Фіброз
Статус ендометрія без пухлини	Гіперплазія	Атрофія
Міометрій	Міоми, фіброїди	Без відхилень
Ожиріння	Часто	Переважно відсутнє
Гіперліпідемія	Часто	Переважно відсутня
Діабет	Часто	Переважно відсутній
Тривалість симптомів	Переважно тривалі	Переважно нетривалі
Градація пухлини	>80 % G1, G2	>60 % G3
Гістологічний тип	Переважно ендометріоїдний рак	Часто серозна папілярна, дрібноклітинна сквамозна карцинома
Інвазія в міометрій	Переважно поверхнева	Переважно глибока
Лімфатична інвазія	Рідко	Звичайно
Експресія рецепторів прогестерону	Висока	Низька
Прогноз	Сприятливий	Поганий

Примітка. Інформація в табл. 2 подана за G. Emons, G. Fleckenstein, B. Hinney, A. Huschmand, W. Heyl (2000) [27].

дійності з ендометріоїдною морфологією, з передуючою ендометріальною гіперплазією і добрим прогнозом. Більшість спорадичних випадків раку ендометрія (70–80 %) належать до естрогензалежного типу.

Друга група містить пухлини, які проявляються в жінок у постменопаузі, не залежать від естрогенів і їм не передуює гіперплазія ендометрія. Це утворення на високій стадії розвитку, з серозною або світлоклітинною морфологією і поганим прогнозом. Вони дістали назву типу 2, або естрогеннезалежного раку ендометрія. В табл. 2 подаються відмінності між двома типами раку ендометрія.

Така класифікація виправдана з точки зору молекулярної генетики. Молекулярно-генетичні дослідження свідчать, що при розвитку естрогензалежного раку ендометрія найчастіше спостерігаються мікросателітна нестабільність і мутації генів K-ras, PTEN, β-катеніну, тимчасом як у патогенезі естрогеннезалежного раку

Таблиця 3

Генетичні порушення при різних типах раку ендометрія, %

Генетичні порушення	Естрогензалежний рак ендометрія	Естрогеннезалежний рак ендометрія
Мікросателітна нестабільність (MSI)	20–40	0–5
Мутації K-ras	15–30	0–5
Мутації p53	10–20	90
Інактивація PTEN	35–50	10
Мутації β-катеніну	25–40	0–5
Інактивація p16	10	40
Зміни в E-кадгерині	10–20	80–90

Примітка. Інформація в табл. 3 подається за S. F. Lax (2004) [2].

ендометрія переважно беруть участь гени p53, p16, E-кадгерин, her2/neu, характерна анеуплоїдія [3; 10] (табл. 3). Остеронь від цієї класифікації знаходиться злаякісна змішана мюллерівська пухлина, що розвивається на фоні аномалій мюллерових проток [3].

Генетичні порушення при раку ендометрія

Процес розвитку пухлини супроводжується різними генетичними змінами, мутаціями онкогенів, генів — пухлинних

супресорів і підвищенням генетичної нестабільності. Розрізняють два типи генетичної нестабільності: хромосомна нестабільність і мікросателітна нестабільність.

Мутації в генах міс-мач репарації спричинюють мікросателітну нестабільність (MSI) [11]. Уперше MSI була виявлена в пухлинах у пацієнтів із неполопозним раком прямої кишки [12]. Гермінальні мутації генів міс-мач репарації (hMLH1, hMSH2, hMSH6) було відзначено саме у таких пацієнтів.



Подальші дослідження продемонстрували наявність MSI у 20 % спорадичних випадків пухлин прямої кишки та у 9–45 % спорадичних випадків раку ендометрія [13; 14]; причому MSI більш характерна для естрогензалежної форми раку ендометрія. Мікросателіти — це тандемні повтори простих сполучень послідовностей нуклеотидів, що існують у геномі людини, і такі послідовності, як правило, некодуєчі. Але іноді мікросателіти зустрічаються у ДНК-послідовностях генів, які транскрибуються; MSI усередині таких генів призводить до їх інактивації. Характеризується MSI невеликими делеціями або експансіями у пухлинній ДНК і є результатом елонгації ковзних репліконів (вони формуються через реплікацію повторюваних послідовностей) [3; 15]. Мікросателітна нестабільність виявляється у 20–40 % випадків естрогензалежного раку ендометрія та у 0–5 % випадків естрогеннезалежного раку ендометрія [3].

Хромосомна нестабільність характеризується чималими генетичними змінами, зокрема вставками і втратами плечей хромосом і цілих хромосом. Дослідження показали, що анеуплоїдія у клітинах раку ендометрія асоційована з підвищенням смертності на 1-й стадії раку ендометрія [16]. Згідно з анеуплоїдною теорією раку, анеуплоїдний статус дестабілізує хромосоми і гени, тому що призводить до дисбалансу висококонсервативних сімейств білків, що ділять, синтезують і репарують хромосоми [17]. Мутації в гені цикліназалежної кінази 2 (hCDC4) виявлені при раку ендометрія і корелюють з агресивністю хвороби, причому інактивація цього гена може бути визнана однією з причин хромосомної нестабільності [18; 19]. Таким чином, хромосомна нестабільність більш характерна для естрогеннезалежної форми раку

ендометрія з несприятливим прогнозом. Дослідження хромосомних аберацій на ранніх стадіях раку ендометрія показало колодиплоїдний каріотип, однак деякі зразки не містили хромосомних аберацій [20]. Найчастіше траплялися хромосомні дуплікації в регіоні 1q, трисомія хромосом 2, 7, 10, 12, а також делеції у хромосомі 22. Такі хромосомні аберації були виявлені за допомогою методів класичної цитогенетики. При вивченні каріотипу пухлини за допомогою методу порівняльної геномної гібридизації було відкрито додаткові хромосомні аномалії: вставки в регіонах 8q, 13q21-qter, 3q26-qter, 1q, 2q, 5p, 6p, 10q. Високий рівень ампліфікації відзначено у регіонах 2q, 3q, 5p, 6p, 8q, 15q, 18p, 18q, 20 [21; 22].

Два типи ендометріальної карциноми демонструють характерні каріотипові розбіжності. Ендометріодна карцинома характеризується досить простими хромосомними абераціями порівняно із серозними карциномами, що мають комплексні хромосомні аберації. Ендометріодні карциноми переважно мають незначну гіпердиплоїдію, хромосомні вставки в регіоні довгого плеча хромосоми 1, утворюючи ізохромосоми або незбалансовані транслокації; хромосомні вставки в регіонах 8q21, 10p15, 10q11-q24, 13q21-qter, а також ампліфікації ділянки 5p14-p15 і трисомію у хромосомах 10, 2, 7 та 12 [20; 23]. Делеції в ендометріодній карциномі є рідкістю. Серозні аденокарциноми мають хромосомні вставки у регіонах 3q, 8q, 5p, 6p, 1q, а також делеції регіонів 4q, 15q, 18q [24].

Гени сімейства *ras* кодують сімейства білків, які працюють як перемикачі на сигнальних шляхах між рецепторами клітинної оболонки та ядра і відіграють життєво важливу роль у контролі клітинного росту та диференціації. Мутації гена *K-ras* знайдено в 19–46 %

випадків раку ендометрія [25]. Мутації *K-ras* домінують у пухлинах ендометрія 1-го типу (26 %) і тільки в 2 % раку ендометрія 2-го типу. Також мутації *K-ras* більш характерні для MSI-позитивних пухлин [3].

Як відомо, *PTEN* називають «захисником» ендометрія. Соматичні мутації *PTEN* виявлені у 93 % спорадичних випадків раку ендометрія [9; 26; 27]. Завдяки *PTEN* блокується вступ клітин у S-фазу клітинного циклу через зворотну регуляцію цикліну D1 й активацію апоптотичних молекул [28], а також регулюються поділ, їх життєздатність, апоптоз і міграція клітин [29]. Інактивація *PTEN* виявлена у 35–50 % випадків естрогензалежного раку ендометрія та у 10 % випадків естрогеннезалежного раку ендометрія [3]. Соматичні мутації *PTEN* спостерігаються у 93 % спорадичних випадків раку ендометрія [29].

Продукт гена *p53* виконує важливі функції в клітині: регуляцію клітинного циклу, апоптозу, репарації ДНК; підтримку цілісності геному. До мутації гена *p53* призводить ослаблення G1- і G2-звіряльних точок клітинного циклу, пригнічення індукції апоптозу, зменшення ефективності репарації ДНК, адаптація до гіпоксії, стимуляція неоангіогенезу та інші характерні властивості для неопластичної клітини. У клітинах з інактивованим *p53* виникає генетична нестабільність: анеуплоїдія, хромосомні перебудови, генні мутації, ампліфікація окремих ділянок геному [11]. Мутації *p53* трапляються у 10–20 % випадків естрогензалежного раку ендометрія та у 90 % випадків — естрогеннезалежного раку ендометрія [3].

Білок *p16* зв'язує цикліназалежні кінази *Cdk4* і *Cdk6* і перешкоджає утворенню їх функціонально активних комплексів з циклінами D, що ініціюють вхід у S-фазу клітинного циклу [11]. Інактивація *p16* вияв-



лена у 10 % пухлин естрогензалежного раку ендометрія та у 40 % пухлин естрогеннезалежного раку ендометрія [3].

Мутації гена E-кадгерину відбуваються у 80–90 % пухлин при естрогеннезалежній формі раку ендометрія та у 10–20 % випадків естрогензалежної форми раку ендометрія [3]. E-кадгерин — трансмембранний глікопротеїн, що здійснює адгезійні міжклітинні контакти, утворює разом із β-катеніном білковий комплекс, пов'язаний із клітинною мембраною, і бере участь у міжклітинних взаємодіях. Мутації гена E-кадгерину призводять до порушення міжклітинних контактів, стимуляції розмноження клітин і підвищення їх здатності до інвазії [11].

Ген *her2/neu* кодує трансмембранний рецептор тирозин-кінази, схожий на рецептор фактора росту епідермісу (EGF-R) і відіграє важливу роль у координації сигнальної передачі комплексу ErbB, а також бере участь у регуляції клітинного росту та диференціації [30]. Надекспресія HER2/neu характерна для 9–30 % раків ендометрія і є більшою для типу 2 раку ендометрія [31]. Крім того, пухлини з надекспресією HER2/neu виявляються у пацієнтів із поганим прогнозом [32].

Патогенез естрогензалежного типу раку ендометрія (тип 1)

Естрогензалежний рак ендометрія характеризується високим рівнем естрогенів у крові, експресією естрогенових і прогестеронових рецепторів, перименопаузальним терміном початку захворювання, ендометріальною гіперплазією, що передують захворюванню. Більшість ендометріюїдних карцином розвивається при підвищеному рівні естрогенів і зниженому — прогестерону (рис. 1). Причинами гіперестрогенемії можуть бути пізня

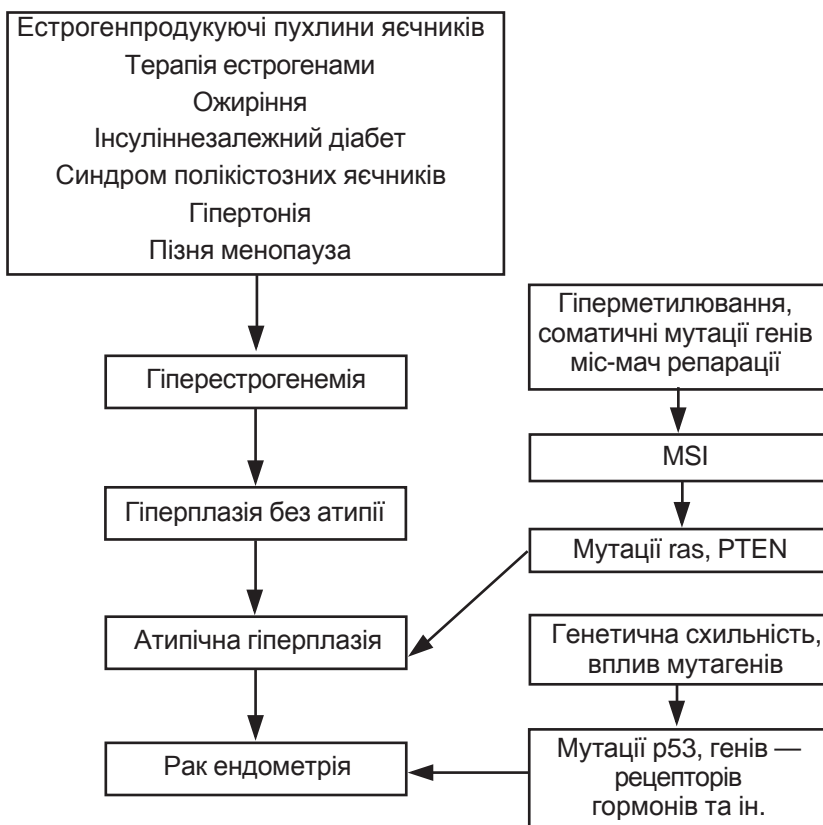


Рис. 1. Схема патогенезу естрогензалежного раку ендометрія

менопауза, синдром полікістозних яєчників, ожиріння, діабет, терапія естрогенами, естрогенпродукуючі пухлини яєчників, всеїдна дієта тощо. Підвищення рівня естрогенів у тканинах може сприяти канцерогенезу за допомогою двох механізмів: через ушкодження ДНК і стимуляцію проліферації [33]. На такому фоні розвивається гіперплазія ендометрія без атипії. Гіперметилування, соматичні мутації генів міс-мач репарації на цьому етапі ініціюють так званий мутаторний фенотип, асоційований з мікросателітною нестабільністю, і починають акумулюватися мутації в багатьох генах [34; 35]. Мутації генів *ras*, *PTEN* та інших у клітинах гіперпластичного ендометрія призводять до формування атипової гіперплазії. Інактивація *PTEN* є ключовою ініціюючою подією при естрогензалежному раку ендометрія; при високому рівні естрогенів і відсутності мутацій у *PTEN*, як правило, рак ендометрія не

розвивається. На цьому етапі атипова гіперплазія може розвинути в рак ендометрія при впливі таких можливих факторів, як генетична схильність або вплив мутагенів. Подальша злаякісна трансформація відбувається шляхом мутацій генів *p53*, гормонів рецепторів тощо [33; 36].

У патогенезі естрогензалежного раку ендометрія велику роль відіграють фактори ризику: ожиріння, синдром полікістозних яєчників, діабет, гіпертонія [36]. У жінок із синдромом полікістозних яєчників часто спостерігається підвищений рівень андрогенів у крові, що пов'язують із підвищенням ризику розвитку раку ендометрія [1]. При цьому захворюванні більшість андрогенів продукується яєчниками і незначна частина — наднирковими залозами. Синдром полікістозних яєчників є комплексним метаболічним синдромом, під час якого спостерігаються підвищені рівні андрогенів і ЛГ у плазмі крові, ан-



овуляторні менструальні цикли. Крім того, у жінок із синдромом полікістозних яєчників виявлені підвищені рівні інсуліну в плазмі крові (інсулінорезистентність), гіперхолестеролемія, гіпертензія.

Спостерігається прямий зв'язок між інсуліннезалежним діабетом і синдромом полікістозних яєчників. Проліферативна активність естрадіолу у тканині ендометрія опосередковується підвищенням вироблення у тканині строми інсулінзалежного фактора росту-1 (IGF-1). Інсулін може поводитися як фактор росту (за дією схожий на IGF-1), а також стимулювати синтез андрогенів у яєчниках (і, можливо, надниркових залозах) і тому прямо сприяти появі надлишку естрогену та дефіциту прогестерону. Мутації в гені переносника глюкози SLC2A1 виявлені при інсулінрезистентному діабеті, також спостерігається абераційна експресія цього гена при атиповій гіперплазії та при раку ендометрія [36; 37]. Мутації в гені переносника глюкози 1 (GLUT1) часто можна виявити у хворих на діабет. При дослідженні експресії GLUT1 у доброякісному, гіперпластичному та злоякісному ендометріальному епітелії була виявлена надекспресія GLUT1 у клітинах аденокарциноми ендометрія [38].

Надлишок маси (ожиріння) індукує інсулінрезистентність як результат підвищення концентрацій у плазмі крові вільних жирних кислот, що безупинно вивільняються з жирової тканини. Крім того, у жировій тканині за допомогою ферменту ароматази відбувається перетворення андрогенів у естрогени, що підвищує концентрацію естрогенів у сироватці крові. Холестерол в яєчниках і надниркових залозах перетворюється на андрогени [39]. Жирова клітина насправді є ендокринною клітиною, що секретує різні фактори (простагландин, ангіотензи-

ноген, фактор- α некрозу пухлин, інтерлейкіни-1, 6 та ін.) [40].

Ренін-ангіотензинова система відіграє центральну роль у контролі артеріального тиску та гомеостазі іонів натрію. Мутації в деяких генах, що контролюють цю систему, можуть спричинити спадково зумовлену гіпертензію. При дослідженні поліморфізму гена ангіотензин-1-перетворювального ферменту (ACE) була виявлена кореляція деяких мутацій у цьому гені з розвитком раку ендометрія і початком утворення такої пухлини у молодих жінок [41].

Патогенез естрогеннезалежного раку ендометрія (тип 2)

При естрогеннезалежному типі раку ендометрія захворювання розвивається на фоні атрофічного ендометрія у постменопаузальному періоді (переважно папілярна серозна або світлоклітинна карцинома) без участі естрогенів і без експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів. Сьогодні факторами ризику розвитку естрогеннезалежного типу ра-

ку ендометрія визнаються вік (після 55 років) й опромінення органів таза (рис. 2). З віком мутації, що ініціюють злоякісну трансформацію, нагромаджуються. На фоні атрофічного ендометрія, якогось генетично зумовленого захворювання, впливу мутагенів або опромінення тазових органів відбувається мутація гена p53 [36]. Це призводить до каскаду мутацій у деяких генах, наприклад в p16, hCDC4, E-кадгерині, her2/neu. Хромосомна нестабільність більш характерна для естрогеннезалежної форми раку ендометрія внаслідок мутацій генів, що контролюють клітинний цикл (p53, p16, hCDC4) [11; 18; 19]. Дослідження показали, що анеуплоїдія у клітинах раку ендометрія асоційована з підвищенням смертності на 1-й стадії раку ендометрія [16]. Тип 2 раку ендометрія вважають більш агресивним також внаслідок мутацій гена E-кадгерину, які трапляються у 80–90 % пухлин при естрогеннезалежній формі раку ендометрія [3].

При дослідженні генів, які беруть участь у патогенезі раку ендометрія, спостерігаєть-

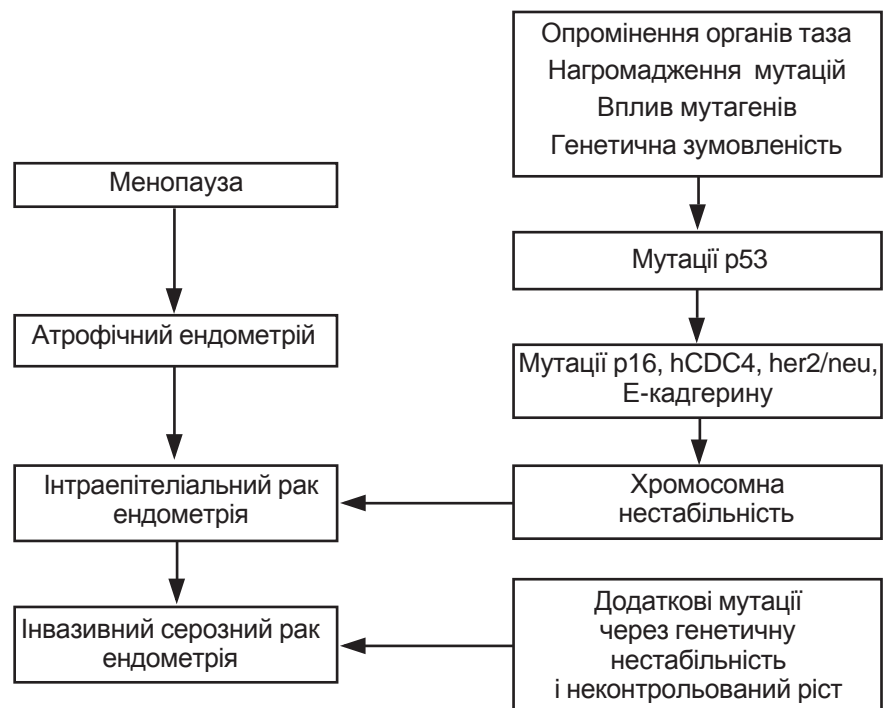


Рис. 2. Схема патогенезу естрогеннезалежного раку ендометрія



ся деяка подібність із раком прямої кишки. Так, виявилось, що при раку ендометрія ген DCC (deleted in colorectal cancer) не експресується, як і при раку прямої кишки [42]. Під час дослідження клітин раку ендометрія на наявність мутацій у гені APC (adenomatous polyposis coli) виявилось, що у половини пацієнок є різні мутації в гені APC [43]. Ці факти потребують осмислення і поки що їх неможливо класифікувати, але спостерігається деяка схожість у механізмах патогенезу раку прямої кишки і раку ендометрія. Так, у патогенезі спорадичних раків прямої кишки ключовою подією є соматичні мутації генів міс-мач репарації, як і при більшості спорадичних раків ендометрія [11].

Рак ендометрія — доволі розповсюджене захворювання, тому існує чимало патологічних шляхів для розвитку різних типів цього захворювання. З позицій генетики, можна виділити спадковий і спорадичний рак ендометрія. Спадкові форми раку ендометрія входять до складу таких синдромів, як-от: Lynch, Muir — Torre, атаксія-телеангіектазія, нейрофіброматоз (тип 1), Cowden. Можливо, з часом цей перелік буде продовжено. При спадкових формах раку ендометрія захворювання проявляється на дві декади раніше, ніж при спорадичних формах. Спорадичний рак ендометрія поділяють на естрогензалежний і естрогеннезалежний типи. Естрогензалежний тип раку ендометрія починається на фоні гормонального дисбалансу, з підвищеним рівнем естрогену і зниженим — прогестерону, у віці перименопаузи. Розвиток цього типу раку ендометрія прямо пов'язаний із хворобами зі спадковою схильністю. Це синдром полікістозних яєчників, діабет, ожиріння, гіпертонія. На фоні цих захворювань починається гормональний дисбаланс. Ключовою подією, на наш погляд,

є соматичні мутації генів міс-мач репарації ДНК. Такі мутації призводять до так званого мутаторного фенотипу, наслідком якого є мікросателітна нестабільність, яка провокує каскад мутацій у генах *ras*, *PTEN* та ін. Причини таких соматичних мутацій репаративних генів поки що невідомі. Можна припустити, що це вплив екзогенних або ендогенних мутагенів. Як ендогенні мутагени можуть бути визнані токсичні речовини, які виробляються в організмі в патологічному стані (при інсуліннезалежному діабеті, синдромі полікістозних яєчників, ожирінні та ін.). Також не виключено, що потенційними мутагенами можуть бути токсини інфекційної природи (внаслідок впливу вірусів, бактерій або найпростіших).

При естрогеннезалежному типі раку ендометрія захворювання розвивається на фоні атрофічного ендометрія у постменопаузальному періоді без участі естрогенів. Факторами ризику розвитку естрогеннезалежного типу раку ендометрія визнаються вік (після 55 років) і опромінення органів таза. З віком відбувається нагромадження мутацій, що ініціюють злоякісну трансформацію. На фоні атрофічного ендометрія, якогось генетично зумовленого захворювання, впливу мутагенів або опромінення тазових органів перебігає мутація гена *p53*. Це призводить до каскаду мутацій у генах *p16*, *hCDC4*, *E-кадгерин*, *her2/neu*. Наслідком цих мутацій є хромосомна нестабільність у клітинах пухлини і високий ступінь злоякісності з поганим прогнозом.

Сучасні знання стосовно природи раку ендометрія можуть допомогти у виявленні груп ризику (за наявністю спадкової онкообтяженості або ендокринної патології) та вчасно почати лікування або змінити спосіб життя. Незважаючи на існуючу класифікацію, багато фактів щодо патогенезу раку ендометрія поки що неможли-

во класифікувати, це завдання на майбутнє. Спираючись на чинну класифікацію, можна в певних випадках ідентифікувати захворювання на ранній стадії розвитку, прогнозувати подальший перебіг захворювання і планувати лікування, запобігати його подальшому розвитку. В майбутньому, при розширенні наших уявлень про генетику раку ендометрія, можливо, будуть знайдені специфічні мішені в молекулярно-генетичних шляхах розвитку захворювання для успішної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kaaks R., Lukanova A., Kurzer M. S. Obesity, endogenous hormones and endometrial cancer risk: a synthetic review // *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. — 2002. — Vol. 11. — P. 1531-1543.
2. *Endometrial cancer* / A. J. Ryan, B. Susil, T. W. Jobling et al. // *Cell and Tissue Research*. — 2005. — Vol. 322. — P. 53-61.
3. Lax S. F. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification // *Virchows Arch*. — 2004. — Vol. 444. — P. 213-223.
4. *Microsatellite instability and hMLH1/hMSH2 expression in young endometrial carcinoma patients: associations with family history and histopathology* / Y. R. Parc, K. C. Halling, L. J. Burgart et al. // *Int. J. Cancer*. — 2000. — Vol. 86. — P. 60-66.
5. Lindor N. M., Greene M. H. Special article. The concise handbook of family cancer syndromes // *J. Nat. Cancer Inst.* — 1998. — Vol. 14. — P. 1039-1071.
6. Muir — Torre syndrome: case report of a patient with concurrent jejunal and ureteral cancer and a review of the literature / S. Akhtar, K. K. Oza, S. A. Khan, J. Wright // *J. Am. Acad. Derm.* — 1999. — Vol. 41. — P. 681-686.
7. *A genotype-phenotype correlation in HNPCC: strong predominance of msh2 mutations in 41 patients with Muir — Torre syndrome* / E. Mangold, C. Pagenstecher, M. Leister et al. // *J. Med. Genet.* — 2004. — Vol. 41. — P. 567-572.
8. Korner M., Linsenmaier U., Reiser M. Diagnosis of neurofibroma, a small malformation associated with endometrial carcinoma in neurofi-



bromatosis type 1 (Recklinghausen) // *Rofo.* — 2004. — Vol. 176, N 8. — P. 1181-1182.

9. *Iqbal U. A.* Gatekeeper for endometrium: the PTEN tumor suppressor gene // *J. National. Cancer Inst.* — 2000. — Vol. 92, N 11. — P. 861-863.

10. *Dehler M. K., Brand A., Wain G. V.* Molecular genetics and endometrial cancer // *Br. Menopause Soc.* — 2003. — Vol. 9, N 1. — P. 27-31.

11. *Копнин Б. П.* Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза // *Биохимия.* — 2000. — Vol. 65. — С. 5-33.

12. *Thibodeau S. N., Bren G., Schaid D.* Microsatellite instability in cancer of the proximal colon // *Science.* — 1993. — Vol. 260. — P. 816-819.

13. *Mismatch* repair genes and microsatellite instability as molecular markers for gynecological cancer detection / *R. Miturski, M. Bogusiewicz, C. Ciotta et al.* // *Exp. Biol. Med.* — 2002. — Vol. 227, N 8. — P. 579-586.

14. *Loss of hMSH2 and hMSH6* expression is frequent in sporadic endometrial carcinomas with microsatellite instability: a population-based study / *I. Stefansson, L. A. Akslen, N. MacDonalld et al.* // *Clin. Cancer Research.* — 2002. — Vol. 8. — P. 138-143.

15. *Hereditary* factors in gynecological cancer / *H. T. Lynch, M. J. Casey, T. G. Shaw, J. F. Lynch* // *The Oncologist.* — 1998. — Vol. 3. — P. 319-338.

16. *DNA* aneuploidy is associated with increased mortality for stage I endometrial cancer / *K. Terada, D. Mattson, D. Goo et al.* // *Gynecol. Oncol.* — 2004. — Vol. 95, N 3. — P. 483-487.

17. *Duesberg P., Li R., Rasnick D.* Aneuploidy approaching a perfect score in predicting and preventing cancer // *Cell Cycle.* — 2004. — Vol. 3, N 6. — P. 823-828.

18. *hCDC4* gene mutations in endometrial cancer / *C. H. Spruck, H. Strohmaier, O. Sangfelt et al.* // *Cancer Research.* — 2002. — Vol. 62. — P. 4535-4539.

19. *Inactivation of hCDC4* can cause chromosomal instability / *H. Rajagopalan, P. V. Jallepalli, C. Rago et al.* // *Nature.* — 2004. — Vol. 428, N 6978. — P. 77-81.

20. *Near-diploid* karyotypes with recurrent chromosome abnormalities characterize early stage endometrial cancer / *G. Bardi, N. Pandis, K. Schousboe et al.* // *Cancer Genet Cytogenet.* — 1995. — Vol. 80, N 2. — P. 110-114.

21. *Genetic* imbalances in precursor lesions of endometrial cancer detected by Comparative Genome Hybridization / *M. Kiechle, M. Hinrichs, A. Jacobsen et al.* // *American Journal of Pathology.* — 2000. — Vol. 156, N 6. — P. 1827-1833.

22. *Allelic* loss of sequences from the long arm of chromosome 10 and replication errors in endometrial cancer / *S. L. Peiffer, T. J. Herzog, D. J. Tribune et al.* // *Cancer Res.* — 1995. — Vol. 55, N 9. — P. 1922-1926.

23. *Detection* of DNA gains and losses in primary endometrial carcinomas by comparative genomic hybridization / *G. Sonoda, S. du Manoir, A. K. Godwin et al.* // *Genes Chromosomes Cancer.* — 1997. — Vol. 18, N 2. — P. 115-125.

24. *Distinct* chromosomal imbalances in uterine serous and endometrioid carcinomas / *H. Pere, J. Tapper, T. Wahlstrom et al.* // *Cancer Res.* — 1998. — Vol. 58. — P. 892-895.

25. *K-ras* mutations in endometrial carcinomas with microsatellite instability / *H. Lagarda, L. Catasus, R. Arguelles et al.* // *J. Pathol.* — 2001. — Vol. 193. — P. 193-199.

26. *Eng S.* Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria // *J. Med. Genet.* — 2000. — Vol. 37. — P. 828-830.

27. *Germline* mutations of the PTEN are present in Bannayan-Zonana syndrome / *D. J. Marsh, P. L. Dahia, Z. Zheng et al.* // *Nat. Genet.* — 1997. — Vol. 16. — P. 333-334.

28. *Regulation* of PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10) expression by estradiol and progesterone in human endometrium / *O. Guzeloglu-Kayisli, U. A. Kayisli, R. Al-Rejja et al.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88, N 10. — P. 5017-5026.

29. *The mechanism* of action of the tumour suppressor gene PTEN / *A. Hlobilkova, J. Knillova, J. Bartek et al.* // *Biomed. Papers.* — 2003. — Vol. 147, N 1. — P. 19-25.

30. *The neu-oncogene:* signal transduction pathways, transformation mechanisms and evolving therapies / *W. C. Dougall, X. Qian, N. C. Peterson et al.* // *Oncogene.* — 1994. — Vol. 9. — P. 2109-2123.

31. *Mutations* and amplification of oncogenes in endometrial cancer / *D. Niederacher, H. X. An, Y. J. Cho et al.* // *Oncology.* — 1999. — Vol. 56. — P. 59-65.

32. *Her-2/neu* overexpression and amplification in uterine papillary serous carcinoma / *B. M. Slomovitz, R. R. Broaddus, T. W. Burke et al.*

// *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22. — P. 3126-3132.

33. *Sherman M. E.* Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach // *Mod. Pathol.* — 2000. — Vol. 13, N 3. — P. 295-308.

34. *Catasus L., Matias-Guiu X., Machin P.* Frameshift mutations at coding mononucleotide repeat microsatellites in endometrial carcinoma with microsatellite instability // *Cancer.* — 2000. — Vol. 88. — P. 2290-2297.

35. *Significance* of PTEN alterations in endometrial carcinoma: a population-based study of mutations, promoter methylation and PTEN protein expression / *H. B. Salvesen, I. Stefansson, E. I. Kretzschmar et al.* // *Int. J. Oncol.* — 2004. — Vol. 25. — P. 1615-1623.

36. *Hormonal* interaction in endometrial cancer / *G. Emons, G. Fleckenstein, B. Hinney et al.* // *Endocrine-Related Cancer.* — 2000. — Vol. 7. — P. 227-242.

37. *Overexpression* of estrogen receptor-alpha gene suppresses gap junctional intercellular communication in endometrial carcinoma cells / *T. Saito, R. Tanaka, K. Wataba et al.* // *Oncogene.* — 2004. — Vol. 23, N 5. — P. 1109-1116.

38. *CYP1B1* gene polymorphisms have higher risk for endometrial cancer, and positive correlations with estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta expressions / *M. Sasaki, Y. Tanaka, M. Kaneuchi et al.* // *Cancer Res.* — 2003. — Vol. 63, N 14. — P. 3913-3918.

39. *Xita N., Georgiou I., Tsatsoulis A.* The genetic basis of polycystic ovary syndrome // *Europ. J. Endocrinol.* — 2002. — Vol. 147. — P. 717-725.

40. *Bray G. A.* The underlying basis for obesity: relationship to cancer // *J. Nutr.* — 2002. — Vol. 132. — P. 3451-3455.

41. *Angiotensin* I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and endometrial human cancer in normotensive and hypertensive women / *M. Freitas-Silva, D. Pereira, C. Coelho et al.* // *Cancer Genet. Cytogenet.* — 2004. — Vol. 155, N 1. — P. 42-46.

42. *Expression* of DCC and netrin-1 in normal human endometrium and its implication in endometrial carcinogenesis / *H. D. Kato, H. Kondoh, T. Inoue et al.* // *Gynecol. Oncol.* — 2004. — Vol. 95, N 2. — P. 281-289.

43. *APC, beta-catenin, and E-cadherin* and the development of recurrent endometrial carcinoma / *J. M. Pijnenborg, N. Kisters, G. A. van Dunselman et al.* // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2004. — Vol. 14, N 5. — P. 947-956.

