

Czynniki molekularne w raku endometrium

Anna Markowska
Klinika Perinatologii i Chorób Kobiecych

Epidemiologia

- ↑ zachorowalności na raka endometrium

	Na świecie	W Polsce
2008	>288.000	4820
2012	>319.000	5426

Globocan 2012
Krajowy Rejestr Nowotworów

Epidemiologia

- Czwarty rak co do częstości występowania nowotworów złośliwych u kobiet w Polsce



Krajowy Rejestr Nowotworów

Typy kliniczno-patologiczne EC

- Gynecol. Oncol. 1983 Feb;15(1):10-7.

Two pathogenetic types of endometrial carcinoma.

Bokhman J.V.

- Int. J. Gynecol. Cancer 2016 Jan; 26(1): 2–30.

**ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on
Endometrial Cancer**

Nicoletta Colombo,^{*} Carien Creutzberg,[†] Frederic Amant,[‡] Tjalling Bosse,[§] Antonio González-Martín,^{||} Jonathan Ledermann,[¶] Christian Marth,[#] Remi Nout,^{**} Denis Querleu,^{††} Mansoor Raza Mirza,^{‡‡} and Cristiana Sessa^{§§}

Różnice między typem I i II raka endometrium wg Bokhmana

	Typ I	Typ II
Typ histologiczny	endometrialny	surowiczy, jasnokomórkowy, niskozróżnicowany
Czynnik indukujący rozwój nowotworu	niezrównoważone progesteronem działanie estrogenów	brak dowodów na hormonoależność tego nowotworu
Stany przednowotworowe	endometrium z rozrostem atypowym	na podłożu endometrium atroficznego
Szczyt zachorowań	wiek okołomenopauzalny	wiek pomenopauzalny
Najczęstsze mutacje	<i>PTEN, K-ras, MSI</i>	<i>P53, HER2/neu</i>
Rokowanie	powolny rozwój, dobre rokowanie	wysoki stopień FIGO, złe rokowanie

Typ I

- Rozpoznawany u 80% kobiet
- Endometrialny
- Zależny od estrogenów
- ok. 5% związane z zespołem Lynch (HNPCC)
- Tylko u pacjentek z LS rekomenduje się skryning i prewencję (np. aplikacja lokalna LNG-IUD od 35rż)
- Nawroty rzadko – najczęściej lokalnie
- Odsetek 5-letnich przeżyć 80-90% pacjentek
 - Sagae S. et al. Int. J. Gynecol. Cancer 2014
 - Brinton L.A. et al. Int. J. Gynecol. Cancer 2013

Typ II

- O wiele rzadszy
- Bardzo heterogeny – zawiera raki surowicze, jasnokomórkowe, niezróżnicowane
- 5-letnie przeżycia 53 – 62%
- USC szczególnie agresywne – w 60 – 70% wykraczają poza macicę i w 30 – 80% dają nawroty
 - Sagae S. et al. Int. J. Gynecol. Cancer 2014
 - Brinton L.A. et al. Int. J. Gynecol. Cancer 2013

Najczęstsze zaburzenia genetyczne w raku endometrium typu I i II

Gen	Typ I (%)	Typ II (%)	Zaburzenia
Geny supresorowe			
<i>PTEN</i>	30 - 83	0 - 11	del, mut, metyl
<i>p53</i>	5 - 35	80 - 93	mutacja
<i>Bcl-2</i>	65	67	mutacja
<i>E-kadheryna</i>	22 - 43	57 - 75	mut, metyl
<i>p-16</i>	10 - 36	10 - 78	mut, metyl
Onkogeny			
<i>HER-2/neu</i>	10	18 - 67	amplifikacja
<i>K-ras</i>	18 - 30	0 - 10	mutacja
<i>PIK3CA</i>	36 - 43	12	mutacja
<i>B-katenina</i>	23 - 38	0 - 5	mutacja
<i>FGFR2</i>	12	12	mutacja

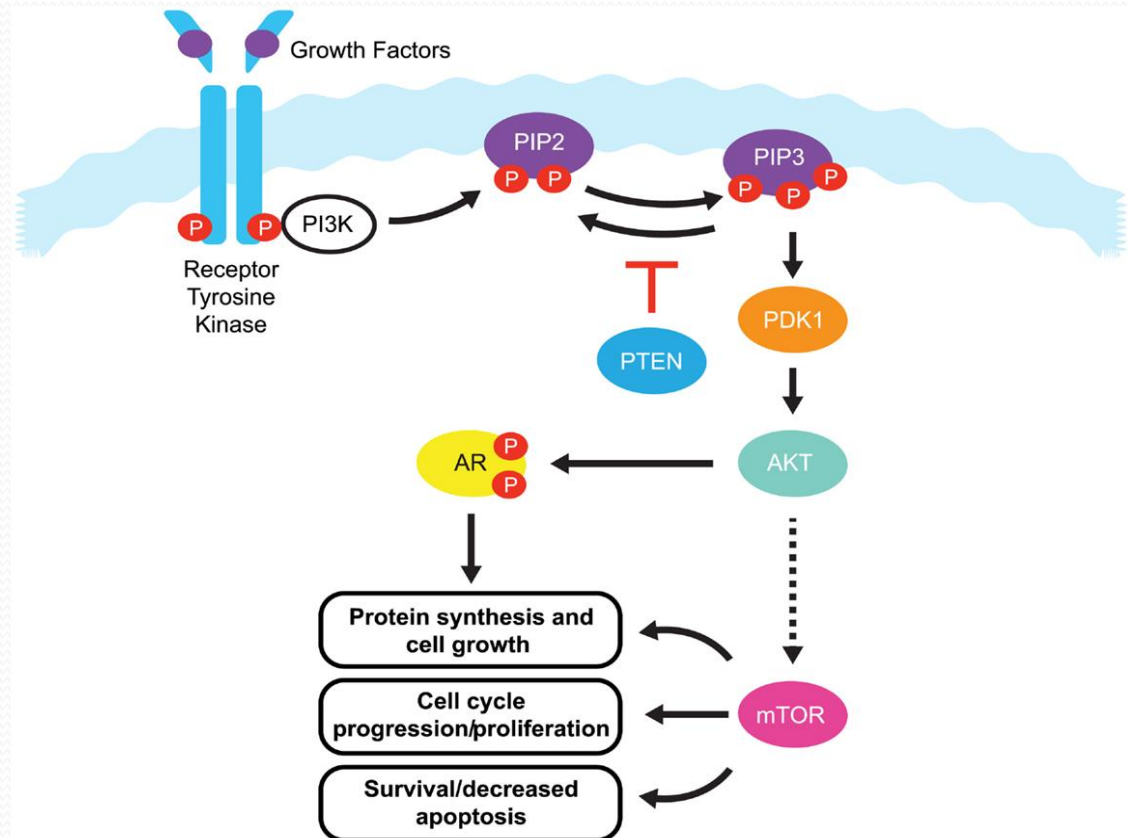
Receptory ER i PR

- w EC I
 - w 90% są dodatnie
 - w zaawansowanych stadiach i niskiej dojrzałości (G) często obniżone lub brak
- w EC II
 - stwierdzane w o – 50% przypadków

Kreizman-Shefer M. et al.
Diagn. Pathol. 2014, 9, 77

PTEN

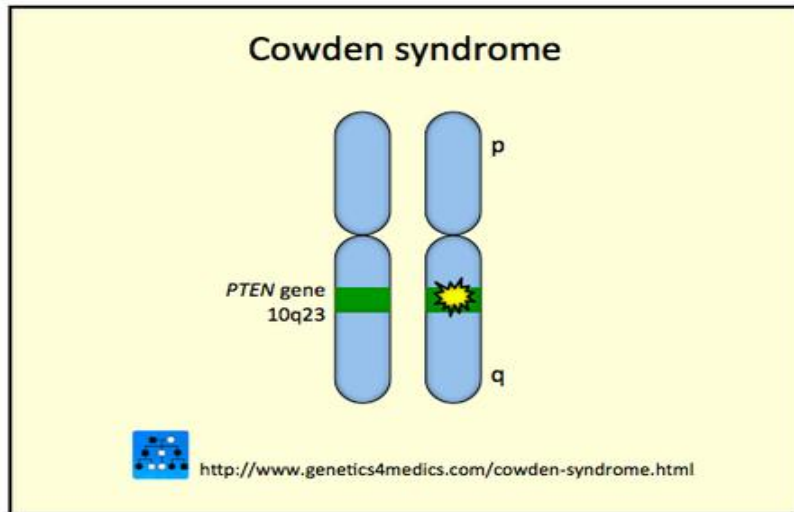
- należy do genów supresorowych
- bierze udział w regulacji cyklu komórkowego i procesu apoptozy poprzez działanie na szlak PI3K/Akt



PTEN

- mutacja *PTEN* poprzez brak hamującego działania na ten szlak prowadzi do nadmiernej proliferacji komórkowej i zaburzenia apoptozy
- mutacje w obrębie tego genu są charakterystyczne dla EC I, zachodzą już na wczesnym etapie karcynogenezy, o czym świadczy ich obecność również w stadiach przednowotworowych
- mutacja *PTEN* wykrywana jest w 83% raka endometrialnego oraz w 55% rozrostów endometrium

Zespół Cowdena



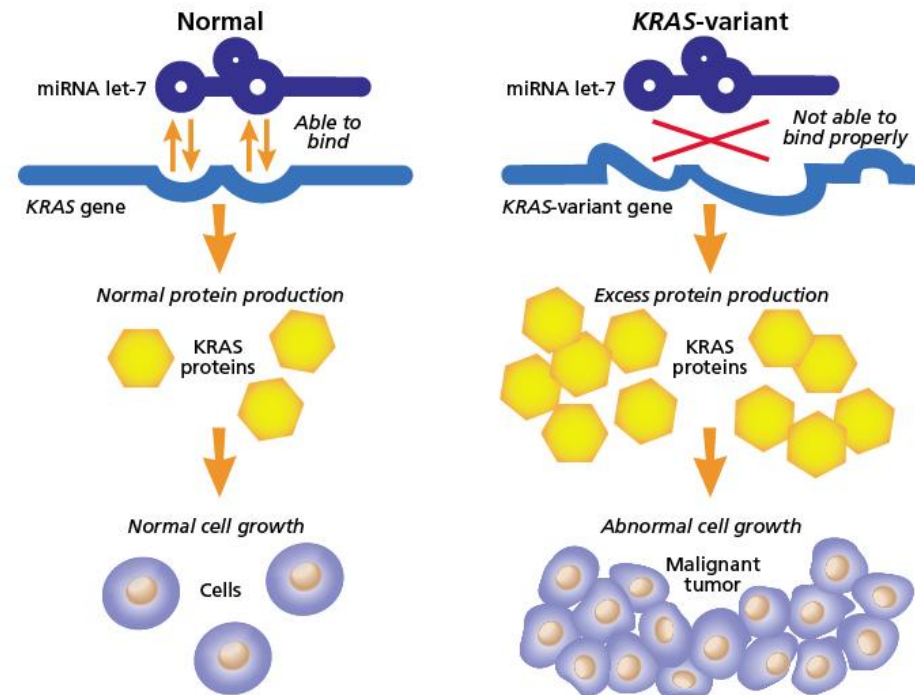
- rodzinie występujący zespół genetyczny predysponujący do rozwoju wielu nowotworów, w tym raka endometrium
- przyczyna – mutacja w genie *PTEN*
- dziedziczenie autosomalne dominujące
- cechą charakterystyczną jest występowanie zmian typu hamartoma
- ryzyko ca endometrii: 5-10%

K-ras

- protoonkogen *K-ras* bierze udział w regulacji cyklu komórkowego
- jego mutacje stwierdza się w 15% rozrostów z atypią i 30% EC I

KRAS at Work

Though the entire process of cellular protein production is complex and not entirely understood, Weidhaas and Slack made a breakthrough by focusing on one small piece of that puzzle: how a mutation in the *KRAS* gene can prevent the microRNA (miRNA) let-7 from binding to it well enough to control how much protein it produces.

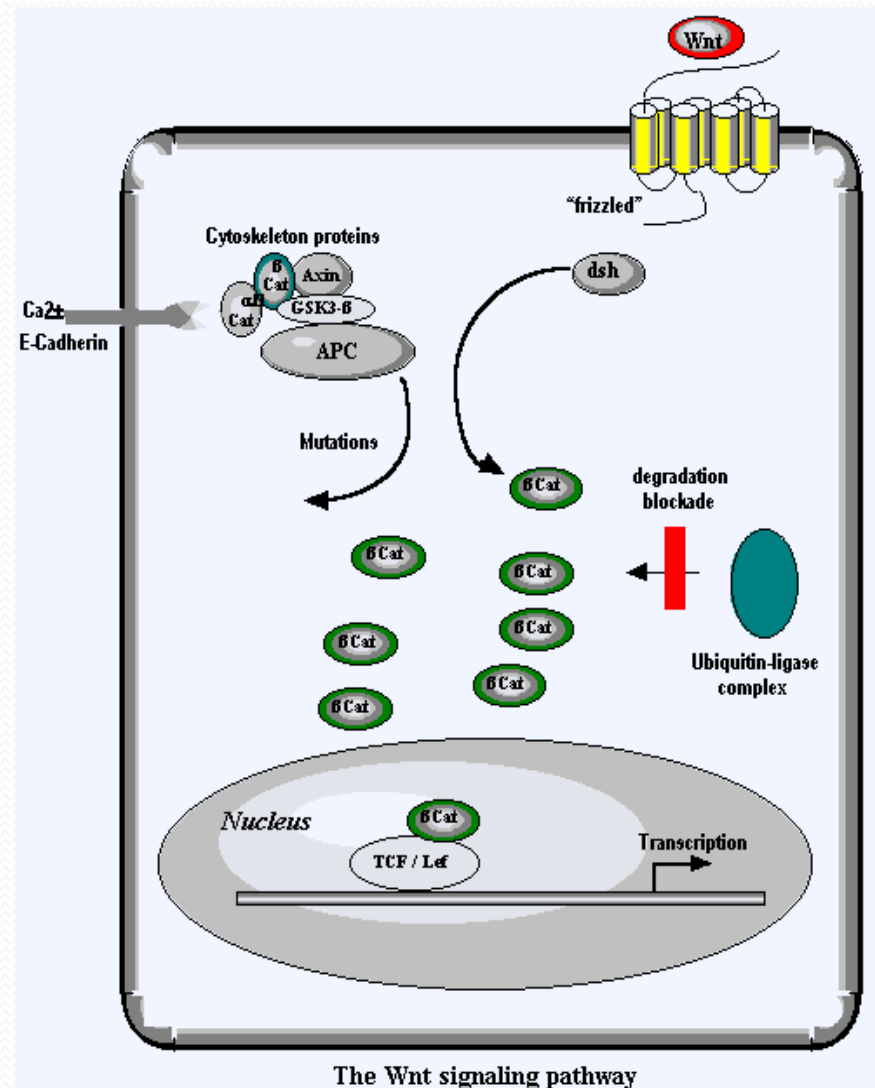


All of us have *KRAS* genes, which produce a critical protein. When miRNA let-7 binds to a normal *KRAS* gene, it controls protein production for normal rates of cell growth.

In cells with the *KRAS*-variant mutation, let-7 can't bind properly to the gene to control protein production, leading to unchecked cell growth and, eventually, cancer.

β -katzenina

- jest onkogenem
- pod wpływem aktywacji szlaku Wnt/ β katzenina ekspresji ulegają geny biorące udział w regulacji cyklu komórkowego, apoptozy, proliferacji oraz progresji nowotworów



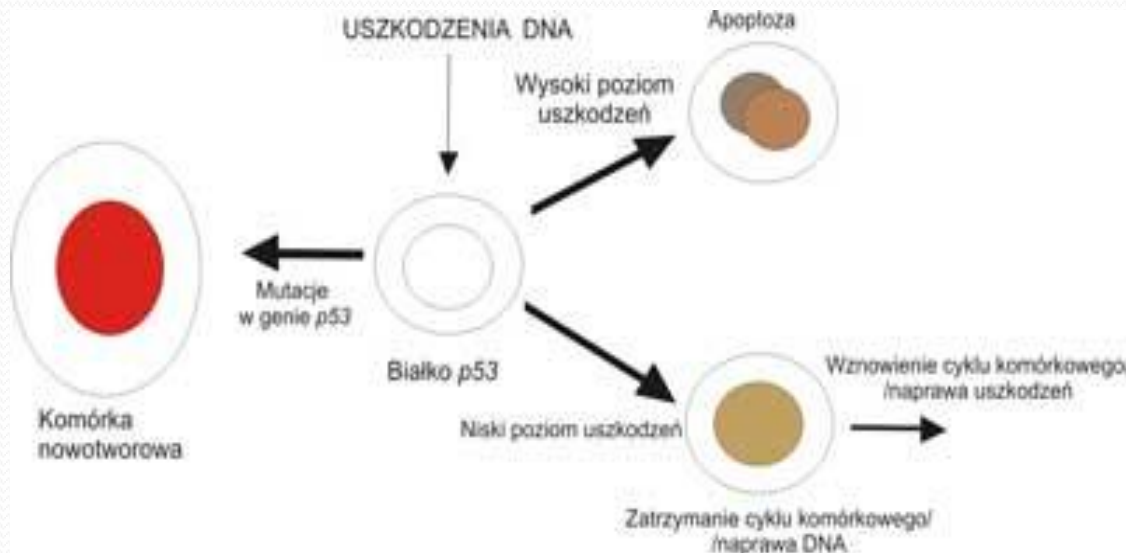
β -katzenina

- mutacje genu β -katzeniny prowadzą do zwiększenia stabilności tego genu – to prowadzi do stabilizacji β -katzeniny i chroni ją przed degradacją
- mutacja ta występuje w ok. 40% EC I
- ponieważ aktywacja β -katzeniny jest kluczowym etapem karcynogenezy wielu nowotworów wydaje się, że inhibicja tego szlaku może być skuteczną strategią w walce z nowotworami



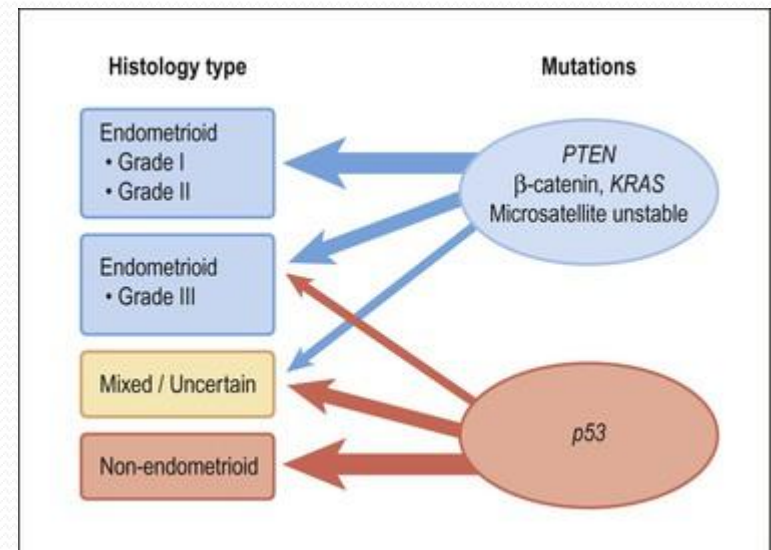
p53

- gen supresorowy
- bierze udział w
 - kontroli podziałów komórkowych
 - naprawie uszkodzonego DNA
 - kieruje komórkę na szlak apoptozy



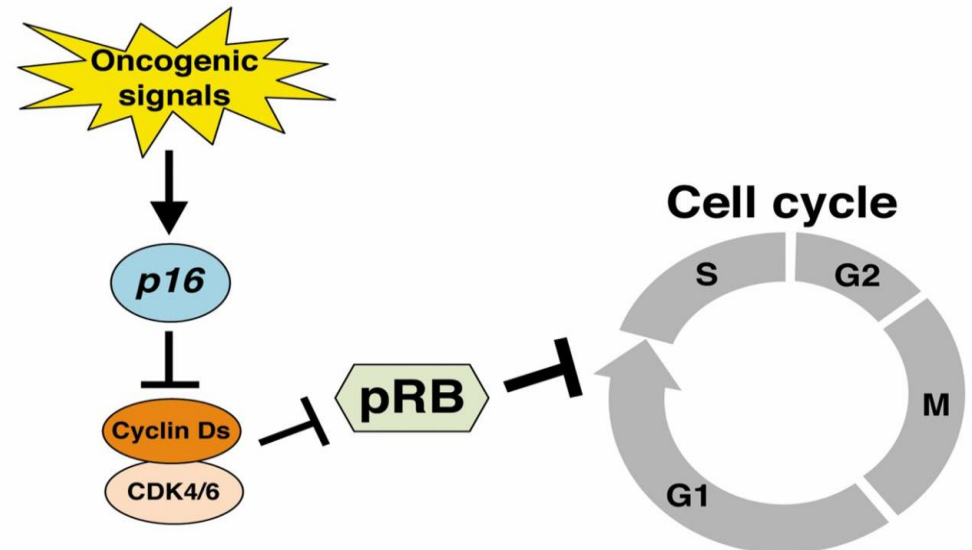
p53

- mutacje *p53* obecne są w wielu nowotworach w tym 90% EC II i 30% EC I
- obecność tej mutacji wiąże się z wyższym stopniem zaawansowania, jak i złośliwości histologicznej, obecnością przerzutów do węzłów chłonnych oraz gorszym rokowaniem



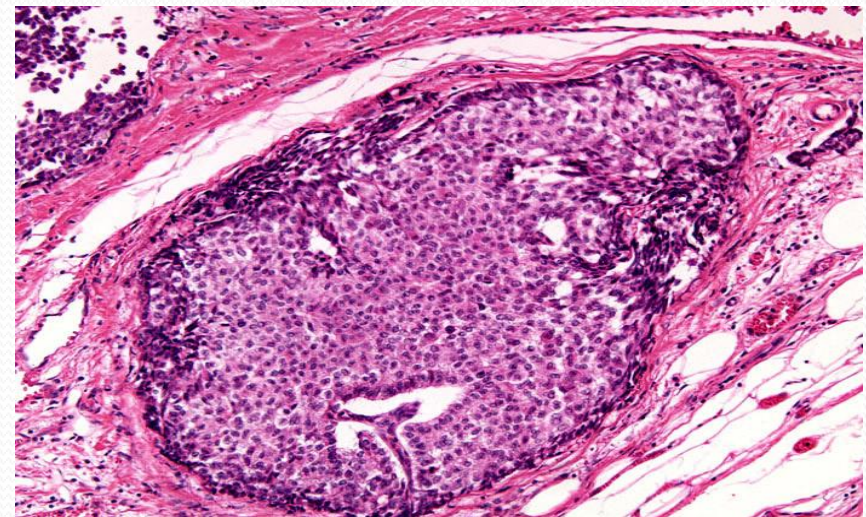
p16

- gen supresorowy
- odsetek mutacji dochodzi do 90% w EC II i ok. 35% EC I
- białko p16 bierze udział w szlaku kinaz zależnych od cyklin (cyclin dependent kinase – CDK)
- poprzez wiązanie z CDK-4 hamuje kompleks CDK-cykлина D, regulujący proces przejścia komórki z fazy G₁ do S cyklu komórkowego



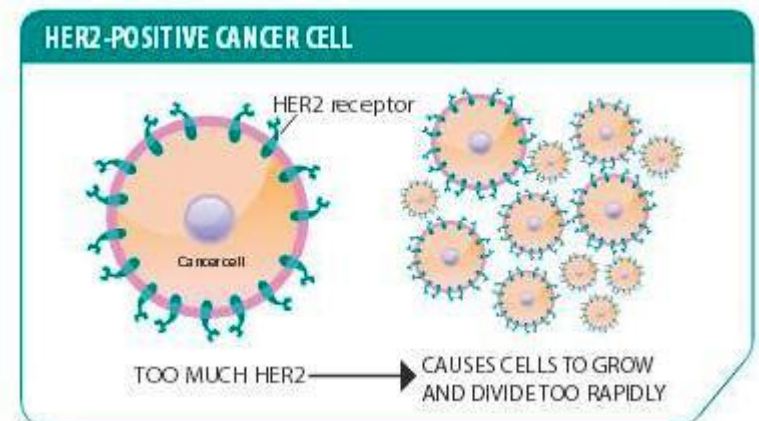
p16

- mutacja *p16* skutkuje zachwianiem prawidłowej funkcji cyklin, co prowadzi do nadmiernej proliferacji komórkowej
- istnieje związek pomiędzy mutacją *p16* a obecnością przerzutów do węzłów chłonnych

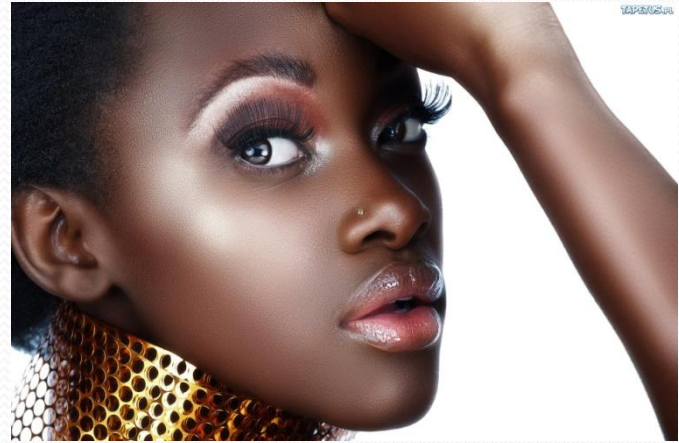


HER-2/neu

- białko HER-2/neu to produkt genu *c-erbB2*; należy do rodziny receptorów naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR)
- jest to rodzina kinaz tyrozynowych odpowiedzialnych za regulację szlaków komórkowych biorących udział w procesach proliferacji, apoptozy i różnicowania komórek



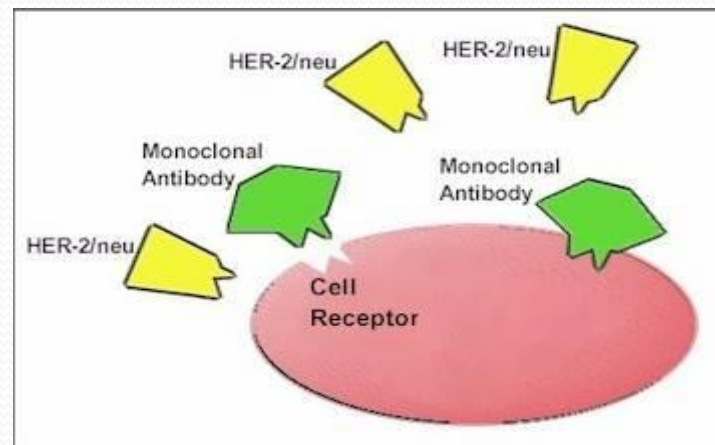
HER-2/neu



- jego nadekspresja występuje najrzadziej rakach endometrialnych o wysokim stopniu dojrzałości histologicznej, a najczęściej w rakach surowiczych
- nadekspresja ta częściej dotyczy kobiet rasy czarnej
- zaobserwowano korelację między nadekspresją HER-2/neu a wysokim stopniem zaawansowania klinicznego oraz krótszym czasem przeżycia pacjentek

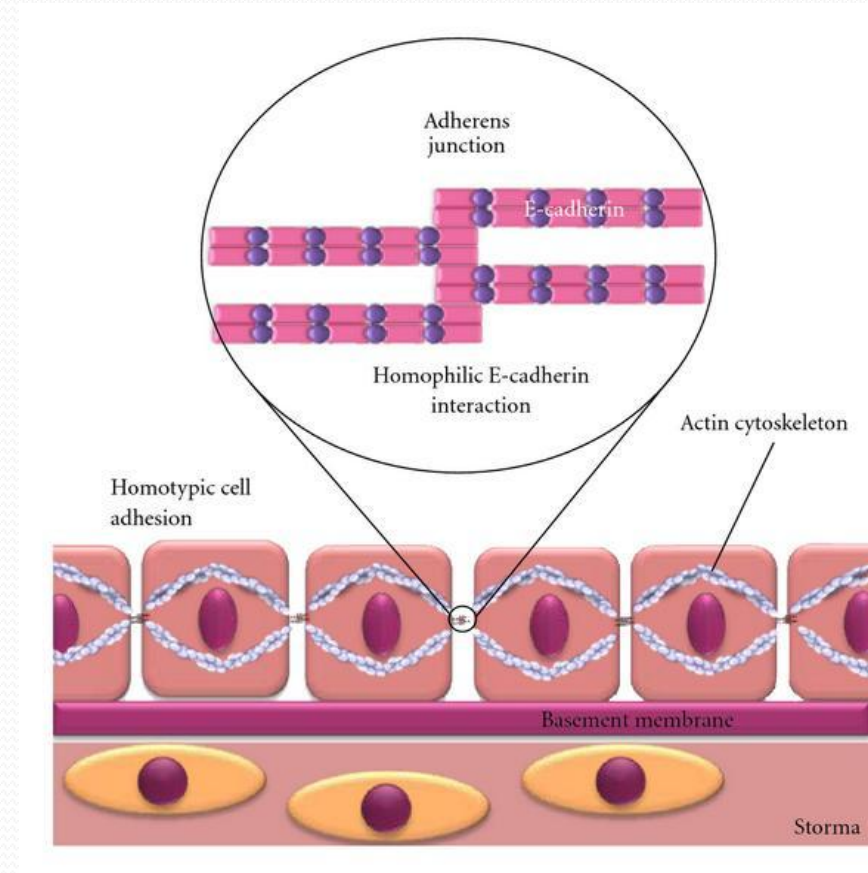
HER-2/neu

- wstępne doniesienia na temat efektów trastuzumabu u chorych z zaawansowanym rakiem endometrium nie potwierdziły się w badaniu II fazy GOG – 181B z zastosowaniem tego leku w monoterapii
- kolejne badania służące ocenie skuteczności trastuzumabu w połączeniu z chemioterapią opartą na taksanach i karboplatynie pomogą ocenić przydatność kliniczną tego leku



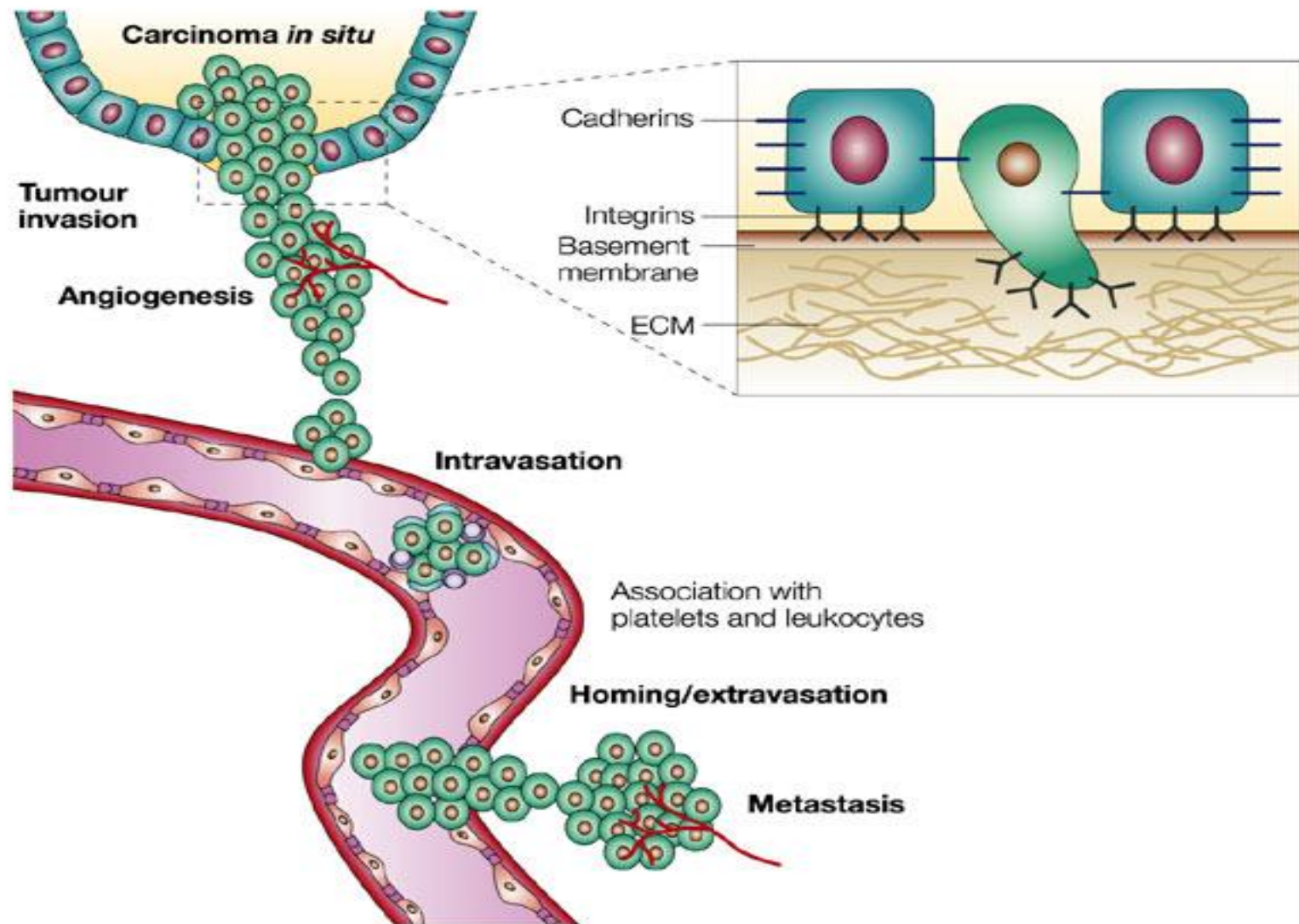
E-kadheryna

- gen supresorowy
- koduje białko adhezyjne z grupy CEM (cellular adhesion molecules)
- bierze udział w przyleganiu sąsiednich komórek



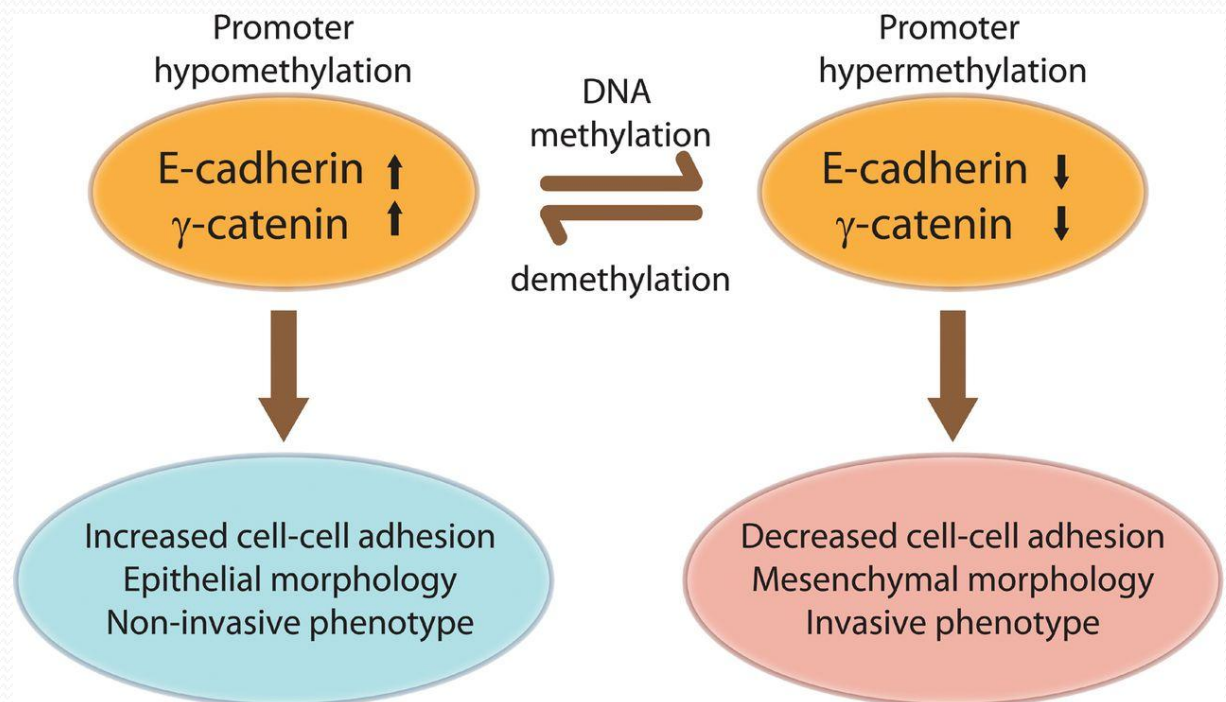
E-kadheryna

- pozytywna ekspresja związana jest z dłuższym przeżyciem
- utrata ekspresji związana jest z przerzutami
- osłabienie przylegania komórek na skutek utraty funkcji E-kadheryny jest przyczyną większej ruchliwości komórek, co ułatwia przerzutowanie w wielu nowotworach



E-kadheryna

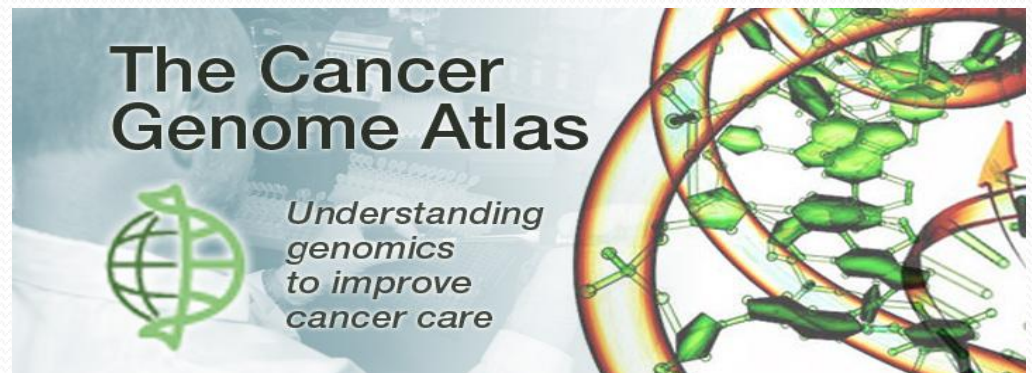
- W przypadku EC II zmiany o typie mutacji lub metylacji stwierdza się w 75%, a niektórych opracowań 90% przypadków



Integrated genomic characterisation of endometrial carcinoma

The Cancer Genome Atlas Research Network
Nature 2013

- Analiza genomowa 373 EC:
 - EC I: 307 przypadków
 - ECII: 66 przypadków



4 podtypy raka endometrium:

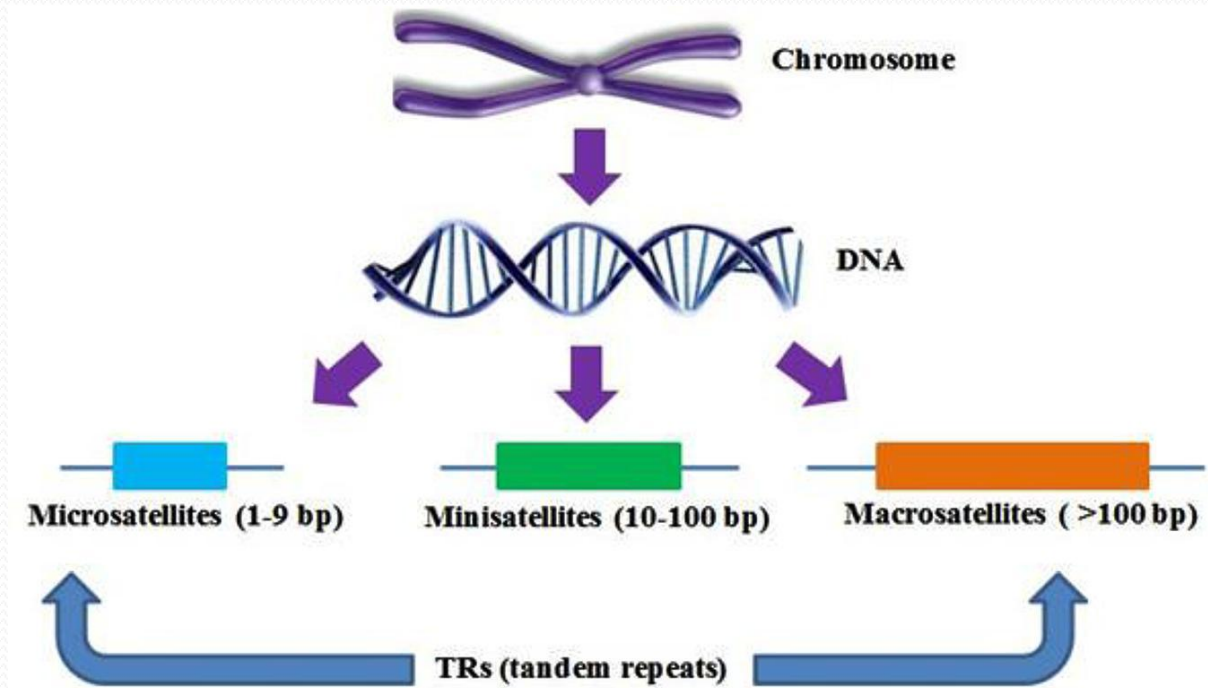
- 1. grupa superprzerzutowa
- 2. grupa silnie zmutowana z niestabilnością mikrosatelitarną, w większości z metylacją promotora MLH1
- 3. grupa o niskiej częstości mutacji obejmująca większość raków z niestabilnością mikrosatelitarną, niską liczbą kopii genów
- 4. grupa raków surowiczo-podobnych z licznymi zmianami kopii genów i niskimi częstościami mutacji

Grupa superprzerzutowa

- należy do niej większość raków surowiczych i ok. 25% raków endometrialnych G3
- częste mutacje *p53*, nieliczne mutacje *PTEN*
- stężenia ER i PR są niskie
- występuje mutacja w genie *POLE* (replikacja i naprawa DNA)

Niestabilność mikrosatelitarna

- mikrosatalitami nazywa się krótkie (1-6 par zasad) powtarzające się fragmenty DNA w obrębie całego genomu



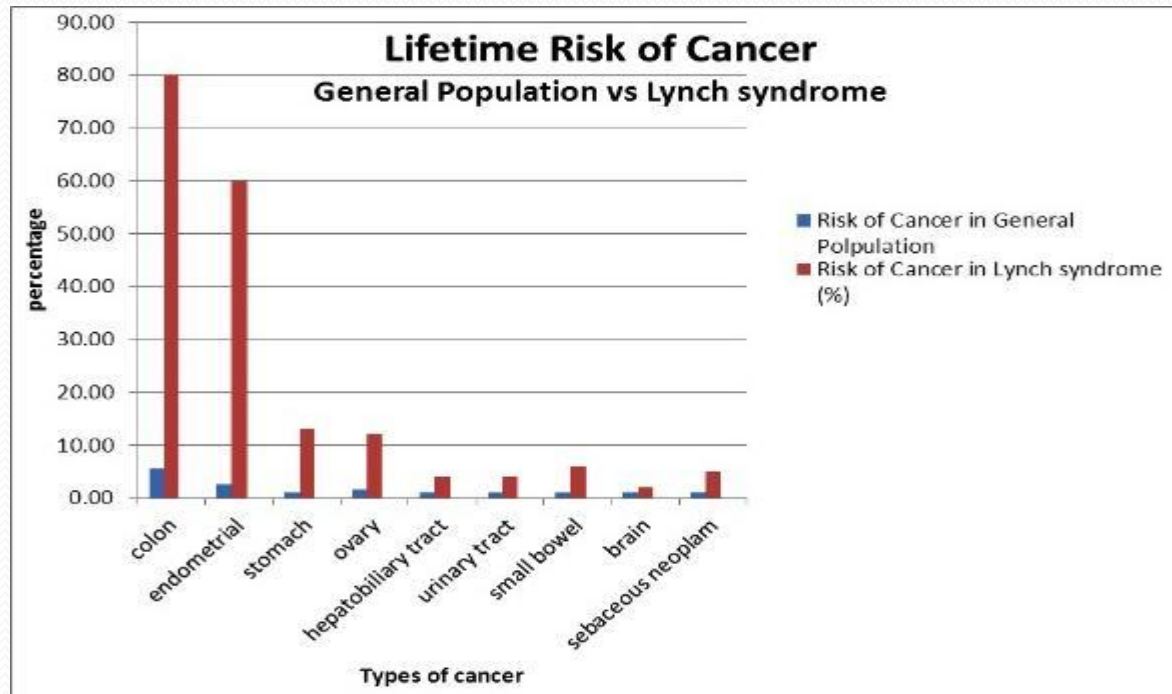
Niestabilność mikrosatelitarna

- mutacje powstałe w ich obrębie są naprawiane przez geny *MMR* (mismatch repair system)
- nagromadzenie mutacji w obrębie sekwencji mikrosatelitarnych prowadzi do powstania MSI i wtórnych zaburzeń w syntezie DNA genów supresorowych, protoonkogenów i genów odpowiedzialnych za proces apoptozy



Niestabilność mikrosatelitarna

- Początkowo MSI wykryta została u pacjentów z zespołem Lynch (HNPCC), u których dochodzi do mutacji w obrębie genów *MMR*, co skutkuje zwiększoną predyspozycją do powstania wielu nowotworów, w tym 40-60% ryzykiem EC





Dziękuję za uwagę