

Эндометриозассоциированный рак яичников

С.А. Леваков¹, Т.А. Громова¹, А.Г. Кедрова², Н.А. Шешукова¹

¹Кафедра акушерства и гинекологии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²кафедра акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА России»; Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91

Контакты: Анна Генриховна Кедрова kedrova.anna@gmail.com

Статья посвящена вопросам прогрессирования эндометриоза и последним достижениям в понимании основных путей канцерогенеза эндометриозассоциированного рака яичников. Два наиболее часто связанных с эндометриозом подтипа рака яичников – светлоклеточная и эндометриоидная аденокарциномы – имеют общие иммуногистохимические маркеры и генетические изменения. Появление генетических мутаций в генах-супрессорах (*ARID1A*, *PTEN*) и протоонкогенах (*PI3K/AKT*) происходит уже на этапе атипичного эндометриоза, который становится гормонорезистентным, имеет повышенные концентрации воспалительных цитокинов и высокий риск канцерогенеза. В связи с этим обнаружение мутации *ARID1A* и активации *PI3K/AKT*-сигнального пути может помочь ранней диагностике рака яичников, а профилактические мероприятия по ингибированию овуляции, снижению риска ретроградной менструации, профилактике гиперэстрогении могут привести к положительным результатам, снижая риск развития рака.

Ключевые слова: эндометриоз, светлоклеточный рак яичников, эндометриоидный рак яичников, ген-супрессор *ARID1A*, ген-супрессор *PTEN*, *PI3K/AKT*-сигнальный путь рака яичников

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-4-47-51

Endometriosis-associated ovarian cancer

S.A. Levakov¹, T.A. Gromova¹, A.G. Kedrova², N.A. Sheshukova¹

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

² Department of Obstetrics and Gynecology, Institute for Advanced Training, Federal Biomedical Agency of Russia; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia

This article reviews recent advance in our understanding of ovarian endometriomas, with special reference of atypical epithelial features (atypical endometriosis) and its relationship to neoplasm. Mainly, two epithelial ovarian carcinoma subtypes, the ovarian clear cell carcinomas and the endometrioid ovarian carcinomas, have been molecularly and epidemiologically linked to endometriosis. The clear cell and endometrioid adenocarcinomas have common immunohistochemical markers, genetic changes are the same as atypical endometriosis. The occurrence of *ARID1A* mutations and alterations in the *PI3K/AKT* pathway in endometriosis and endometriosis-associated ovarian carcinomas, as well as the possible functional and clinical implications are discussed in this review. Therefore, development of a screening method that can detect mutations of *ARID1A* and activation of the *PI3K/AKT* pathway might enable early diagnosis of endometriosis associated ovarian cancers and endometrial cancers.

Key words: endometriosis, ovarian clear cell carcinoma, endometrial ovarian carcinoma, suppressor genes *ARID1A*, suppressor genes *PTEN*, *PI3K/AKT*-pathway

Эндометриоз, диагностируемый у 15 % женщин репродуктивного возраста, является не только частой причиной бесплодия, но и вызывает злокачественное перерождение клеток яичника у 1 % больных. Наиболее частым местом злокачественной трансформации эндометриоидных гетеротопий является яичник, такой тип рака яичников известен как эндометриозассоциированный. В 76 % случаев эндометриоидного и светлоклеточного рака морфологически определяют как предшествующий диагноз эндометриоз [1]. Интересно, что средний возраст

больных эндометриозассоциированным раком около 47–55 лет, это на 10 лет меньше, чем возраст больных серозным раком яичников [2]. История первых клинических наблюдений, показавших связь эндометриоза и рака яичников, имеет почти вековой опыт [3]. Однако данные крупных эпидемиологических исследований, подтвердившие 2,5-кратный риск развития рака при 10-летнем наблюдении за женщинами с эндометриозом, появились только в конце XX в. [4]. При этом до сих пор нет четкого патогенетического понимания развития болезни и полноценного

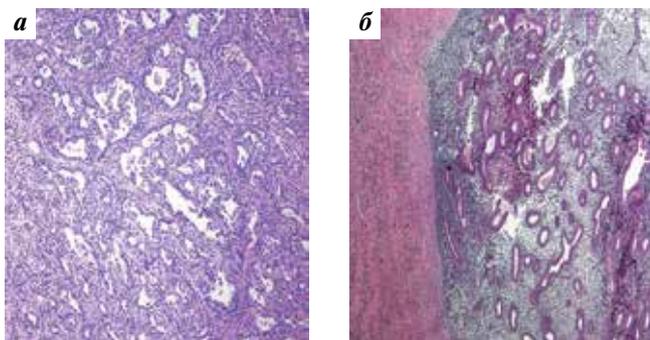


Рис. 1. Морфологическая картина светлоклеточного рака (а) и эндометриоза яичников (б)

объяснения причин ее инициации и прогрессирования.

В связи с этим необходим дополнительный анализ современных данных для уточнения пути канцерогенеза и поиска возможных способов профилактики грозного осложнения наружного эндометриоза. Развитие эндометриоидных гетеротопий в яичниках и по брюшине наблюдается у каждой 3-й больной с симптомами хронической тазовой боли и нарушением менструального цикла [5]. Проявляясь как хроническое воспалительное заболевание, эндометриоз приобретает свойства злокачественных опухолей: наличие не только локальных, но и отдаленных очагов, способность клеток к миграции, инвазии и повреждению окружающих тканей [6]. Возможно, такая пролиферация связана со сложной системой активации и ингибирования простагландинов, цитокинов и других активаторов ростовых факторов [7]. Системная связь эндометриоза и иммунной системы подтверждается повышением частоты развития опухолей эндокринной системы, головного мозга, колоректального и почечного рака, а также лимфопролиферативных заболеваний [8]. Например, у больных раком яичников эндометриоз в анамнезе можно обнаружить в 29 %

случаев [9]. Обычно это эндометриоидный и светлоклеточный типы, относящиеся к раку яичников 1-го типа, которые имеют свои клинические и молекулярно-генетические особенности: наследственные генетические полиморфизмы эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, геномную нестабильность, иммунную/ангиогенную дизрегуляцию, апоптотическую резистентность и другие изменения (табл. 1). В морфологической картине эндометриоза яичников и светлоклеточного рака обращает на себя внимание множество схожих структур (рис. 1), что часто требует уточнения диагноза с помощью иммуногистохимического исследования.

Наиболее информативным маркером для дифференциальной диагностики этих типов рака может служить напсин А, так как он присутствует в 87,5 % образцов светлоклеточной опухоли и в 11,8 % наблюдений при светлоклеточно-эндометриоидном типе, в то время как в чисто эндометриоидных образцах опухоли он визуализируется только в 2,9 % случаев. Иногда эндометриоз может предшествовать и при других гистологических типах рака яичников: при светлоклеточном раке – в 39,2 %, при эндометриоидном – в 21,2 %, при серозном высокой степени злокачественности – в 3,3 %, при муцинозном – в 3,0 %, при серозно-муцинозном подтипе – в 17,3 % [11] случаев.

Эндометриозассоциированный рак яичников диагностируют на поздних стадиях болезни. Он не имеет специфических клинических симптомов, что приводит к поздней диагностике, неблагоприятному прогнозу и высокой летальности. Прогностическими факторами риска развития такого рака являются признаки длительной гиперэстрогении: раннее менархе, продолжительность болезни более 10 лет, молодой возраст, прогестероновая недостаточность, пременопаузальный и постменопаузальный статус пациенток, размер эндометриоидных кист яичников более 6–8 см, бесплодие, хронический стресс,

Таблица 1. Иммуногистохимические характеристики светлоклеточного и эндометриоидного типов рака яичников [10]

| Маркер | Светлоклеточная аденокарцинома | Эндометриоидная аденокарцинома |
|---------------|--------------------------------|---------------------------------|
| CK7 | + | + |
| ER | Редко (<10 %) | + |
| PR | Редко (<10 %) | + |
| WT1 | Редко (<10 %) | Редко (<10 %) |
| p53 | Редко (<10 %) | Редко (<10 %) |
| PAX8 | + | + |
| HNF-1 β | + | + / – (одиночные фокусы) |
| Напсин А | + | + / – (ограниченная экспрессия) |

Таблица 2. Генетические особенности различных типов рака яичников

| Серозная аденокарцинома высокой степени злокачественности (HGSOC) | Серозная аденокарцинома низкой степени злокачественности (LGSOC) | Эндометриоидная аденокарцинома яичников (EOC) | Светлоклеточная аденокарцинома яичников (SOC) | Муцинозная аденокарцинома яичников (MOC) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <p><i>TP53</i> <i>BRCA1/2</i> <i>NF1</i> <i>CDK12</i></p> <p><i>HR</i> (гены гомологичной рекомбинации) Альтернативные пути <i>PI3K/Ras/Notch/FoxM1</i></p> | <p><i>BRAF</i> <i>KRAS</i> <i>NRAS</i> <i>ERBB2</i></p> | <p>Дефицит <i>ARID1A</i> <i>PIK3CA</i> <i>PTEN</i> <i>PPP2R1A</i> <i>MMR</i></p> | <p><i>ARID1A</i> <i>PIK3CA</i> <i>PTEN</i> <i>CTNNB1</i> <i>PPP2R1A</i></p> | <p>Амплификация <i>KRAS</i> <i>ERBB2</i></p> |

ожирение [12]. Также к факторам высокого риска малигнизации можно отнести низкую чувствительность эндометриоидных гетеротопий к гормонотерапии, так называемый атипичский эндометриоз [13]. Ряд авторов обращают внимание на влияние внешних факторов окружающей среды, а именно ее загрязнение, наличие полихлорированных бифенилов и диоксинов [14]. Таким образом, под действием многих факторов развивается атипичский эндометриоз, для которого характерны выраженные адгезивные и миграционные свойства, изменения в метаболизме эстрогенов и гормональных рецепторах, ферментная недостаточность с накоплением агрессивных метаболитов стероидов. Например, высокая ароматазная активность в очагах эндометриоза увеличивает превращение андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол, а дефицит фермента 17β -гидроксистероид-дегидрогеназы (17β -ГСД) 2-го типа задерживает переход эстрадиола в эстрон, создавая длительную активацию рецепторов, усиливая пролиферацию клеток [15]. На фоне иммунологической дезорганизации и оксидативного повреждения, вызванного гемолизом эритроцитов, дополнительно развивается замедление апоптоза, что может быть одним из патогенетических факторов канцерогенеза. Определение с помощью электронной спектроскопии метгемоглобина в очагах эндометриоза показало, что спектр 620/580 нм при коэффициенте поглощения $< 0,35$ указывает на высокий риск злокачественной трансформации. Контроль за медиаторами воспаления, в частности за уровнем простагландина E2, может оказаться полезным, так как его повышение может свидетельствовать об активации неоангиогенеза и ингибировании апоптоза [16]. При этом наиболее точными сегодня остаются методы молекулярной генетики, позволяющие выявить наиболее ранние генетические ошибки. При эндометриозассоциированном раке яичников определяется частая потеря функции генов *PTEN*, *ARID1A*, активация *PIK3CA*-пути [17]. Например, мутации гена *ARID1A*, кодирующего ядерный белок BAF250a, изменяют ремоделирование хроматина. При этом, несмотря на его роль в составе

комплекса SWI/SNF (субъединиц хроматина), известны взаимодействия белка *ARID1A* с белками p53 и SMAD3, с глюкокортикоидными рецепторами [18]. Мутация этого гена наблюдается почти у 50 % больных светлоклеточным раком яичников, поэтому гиперэкспрессия белка BAF250a может являться биомаркером риска развития злокачественной трансформации у пациенток с атипичской формой эндометриоза [19]. Также потеря функции гена *ARID1A* часто коррелирует с активацией фосфатидилинозитол-3-киназного (*PI3K*)/*AKT*-пути [19].

Вовлечение *ARID1A* и *PIK3/AKT* при эндометриоидном или светлоклеточном раке показало резистентность к стандартной химиотерапии, а эффективность новых таргентных препаратов (сунитиниб, эверолимус, темсилолимус) еще изучается [20].

Наряду с указанными мутациями при эндометриозассоциированном раке яичников часто можно встретить мутации генов *PTEN*, *PPP2R1A*, *KRAS*, *CTNNB1*, недостаточность p53 (табл. 2) [21].

По результатам многочисленных исследований и гистологических наблюдений возможно предположить, что эндометриоз с атипичскими изменениями является предиктором развития эндометриозассоциированного рака яичников, в основном эндометриоидного и светлоклеточного типов. С учетом высокой частоты возникновения соматических мутаций гена *ARID1A* при эндометриозе, приводящих к потере функции аналогичного белка, их возникновение считается одним из основных генетических факторов, связанных с процессом канцерогенеза эндометриозассоциированных типов рака [22–24]. Тем не менее остается спорным вопрос: на какой стадии патогенеза возникают *ARID1A*-мутации при эндометриозе? Ограничены ли они только атипичной формой эндометриоза или возникают в любой эндометриоидной кисте? Сегодня еще нет исследований с полным секвенированием гена *ARID1A* в эндометриоидных гетеротопиях, так как ожидаемая частота нахождения таких мутаций будет невысокой, а метод – дорогостоящим. Однако полученная высокая корреляция между

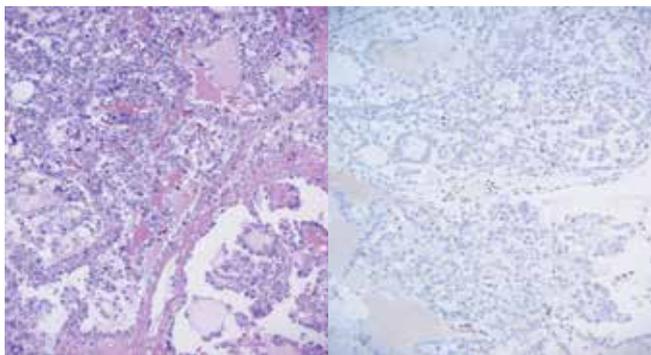


Рис. 2. Светлоклеточная аденокарцинома яичника. Потеря белка ARID1A

геномным и иммуногистохимическим методами позволяет надеяться на клиническое использование анализа белка ARID1A (ИHC) как суррогатного маркера для выделения больных с высоким риском развития рака (рис. 2) и нуждающихся в более радикальном хирургическом лечении.

Другие важные совпадения, обнаруживаемые при атипичном эндометриозе и эндометриозассоциированном раке, обычно связывают с активацией рецептора тирозинкиназы и пролиферации по фосфатидилинозитол-3-киназному (PI3K)/АКТ-пути, поддерживающему многие механизмы пролиферации, ингибирования апоптоза, адгезии и трансформации при выключении опухолевого супрессора PTEN [25]. Возникновение активирующей мутации

гена *PIK3CA*, кодирующего важный каталитический белок p110alpha, приводит к активации АКТ (серинтреонин-киназы) и пути выраженной пролиферации mTORC1 (рис. 3).

При эндометриозе активация PI3K/АКТ приводит к изменениям в семействе белков FOXO1, влияющих через белок, связывающий инсулиноподобный ростовой фактор 1 (IGFBP1), на развитие резистентности к прогестерону. В эктопированных атипичных очагах эндометрия отмечается высокий уровень АКТ и ядерных белков FOXO1 и IGFBP1. Эти данные могут свидетельствовать о том, что PI3K/АКТ-путь участвует в процессах формирования гормонорезистентности эндометриоза [26], при эндометриозассоциированном раке яичников эта активирующая мутация определяется более чем в 40 % наблюдений [27]. S. Yamamoto и соавт. секвенировали экзоны 9 и 20 *PIK3CA* в 23 образцах светлоклеточного рака яичников и нашли в 43 % образцов активирующую мутацию – H1047R. Эта же мутация была выявлена при атипичном эндометриозе в 90 % наблюдений. В связи с этим было сделано предположение, что такие мутации возникают достаточно рано и при распространенных, инфильтративных формах эндометриоза целесообразно проведение такого анализа с целью онкологической профилактики. Последние исследования показали, что инактивация гена *ARID1A* не является достаточной в канцерогенезе, что для инициирования развития опухоли

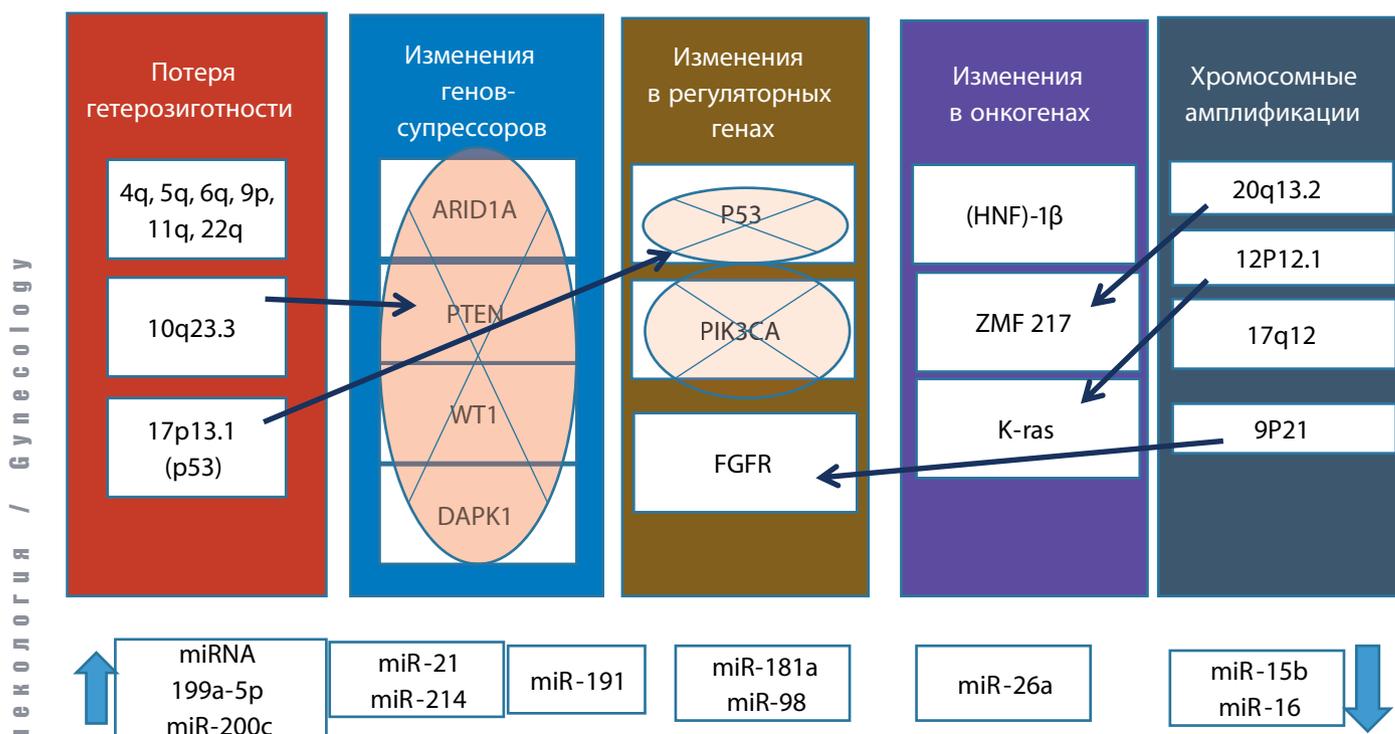


Рис. 3. Основные генетические механизмы, участвующие в канцерогенезе эндометриозассоциированных злокачественных опухолей яичников

необходимы дополнительные изменения, например активация PI3K/PTEN/AKT-пути [28, 29].

Таким образом, атипические формы эндометриоза являются основными предикторами развития злокачественной трансформации. Помимо этого, нарушение гормонального фона, повышенные концентрации воспалительных цитокинов и оксидативный стресс

способствуют развитию генетических мутаций в генах-супрессорах опухолей *PTEN*, *ARID1A*, активации онкогенов *PIK3CA*. В связи с этим профилактические мероприятия по ингибированию овуляции, снижение риска ретроградной менструации, профилактика гиперэстрогении могут привести к положительным результатам, уменьшая риски развития рака яичников [30].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kok V.C., Tsai H.J., Su C.F. et al. The risks for ovarian, endometrial, breast, colorectal, and other cancers in women with newly diagnosed endometriosis or adenomyosis: a population-based study. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:968–76.
- Mackay H.J., Brady M.F., Oza A.M. et al. Prognostic relevance of uncommon ovarian histology in women with stage III/IV epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:945–52.
- Sampson J.A. Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg* 1925;10:1–72.
- Ness R.B., Cramer D.W., Goodman M.T. et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: A pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002;155:217–24.
- Nezhat F. The relationship of endometriosis and ovarian malignancy: a review. *Fertil Steril* 2008;90:1559–70.
- Jiang Q.Y., Wu R.J. Growth mechanisms of endometriotic cells in implanted places: A review. *Gynecol Endocrinol* 2012;28:562–67.
- Melin A., Sparen P., Bergqvist A. The risk of cancer and the role of parity among women with endometriosis. *Hum Reprod* 2007;22:3021–6.
- Machado-Linde F., Sánchez-Ferrer M.L., Cascales P. et al. Prevalence of endometriosis in epithelial ovarian cancer. Analysis of the associated clinical features and study on molecular mechanisms involved in the possible causality. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015;36(1):21–4.
- Akbarzadeh-Jahromi M., Shekarkhar G., Sari Aslani F. et al. Prevalence of Endometriosis in Malignant Epithelial Ovarian Tumor. *Arch Iran Med* 2015;18(12):844–8.
- Köbel M., Bak J., Bertelsen B.I. et al. Ovarian carcinoma histotype determination is highly reproducible, and is improved through the use of immunohistochemistry. *Histopathology* 2014;64(7):1004–13. DOI: 10.1111/his.12349.
- Yoshikawa H., Jimbo H., Okada S. et al. Prevalence of Endometriosis in Ovarian Cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2000;50 (Suppl 1):11–7.
- Higashiura Y., Kajihara H., Shigetomi H. et al. Identification of multiple pathways involved in the malignant transformation of endometriosis (Review). *Oncol Lett* 2012;4:3–9.
- Jiang Q.Y., Wu R.J. Growth mechanisms of endometriotic cells in implanted places: A review. *Gynecol Endocrinol* 2012;28:562–7.
- Zeitoun K., Takayama K., Sasano H. et al. Deficient 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: Failure to metabolize 17beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4474–80.
- Iwabuchi T., Yoshimoto C., Shigetomi H. et al. Cyst fluid hemoglobin species in endometriosis and its malignant transformation: The role of metallobiology. *Oncol Lett* 2016;11(5):3384–8.
- Lim M.C., Chun K.C., Shin S.J. et al. Clinical presentation of endometrioid epithelial ovarian cancer with concurrent endometriosis: A multicenter retrospective study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2010;19:398–404.
- Flores-Alcantar A., Gonzalez-Sandoval A., Escalante-Alcalde D. et al. Dynamics of expression of arid1a and arid1b subunits in mouse embryos and in cells during the cell cycle. *Cell Tissue Res* 2011;345:137–48.
- Yamamoto S., Tsuda H., Takano M. et al. Loss of ARID1A protein expression occurs as an early event in ovarian clear-cell carcinoma development and frequently coexists with PIK3CA mutations. *Mod Pathol* 2012;25(4):615–24.
- Alifrangis C., Thornton A., Fotopoulou C. et al. Response to sunitinib (Sutent) in chemotherapy refractory clear cell ovarian cancer. *Gynecol Oncol Rep* 2016;18:42–4.
- Samartzis E.P., Noske A., Dedes K.J. et al. ARID1A mutations and PI3K/AKT pathway alterations in endometriosis and endometriosis-associated ovarian carcinomas. *Int J Mol Sci* 2013;14(9):18824–49.
- Tan D.S., Kaye S. Ovarian clear cell adenocarcinoma: a continuing enigma. *J Clin Pathol* 2007;60:355–60.
- Maeda D., Shih I.M. Pathogenesis and the role of arid1a mutation in endometriosis-related ovarian neoplasms. *Adv Anat Pathol* 2013;20:45–52.
- Mandai M., Matsumura N., Baba T. et al. Ovarian clear cell carcinoma as a stress-responsive cancer: influence of the microenvironment on the carcinogenesis and cancer phenotype. *Cancer Lett* 2011;310:129–33.
- Stamp J.P., Gilks C.B., Wesseling M. et al. BAF250a Expression in Atypical Endometriosis and Endometriosis-Associated Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(5):825–32.
- Engelman J.A. Targeting PI3K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations. *Nat Rev Cancer* 2009;9(8):550–62.
- Yamamoto S., Tsuda H., Takano M. et al. PIK3CA mutation is an early event in the development of endometriosis-associated ovarian clear cell adenocarcinoma. *J Pathol* 2011;225:189–94.
- Guan B., Wang T.L., Shih I.M. In ARID1A loss in collaboration with PI3K- pathway activation leads to ovarian tumorigenesis in mouse. Proceedings of the 104th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Washington, DC, USA, 6–10 April 2013; Walter E., ed.; AACR: Philadelphia, PA, USA, 2013; LB-259.
- Stamp J.P., Gilks C.B., Wesseling M. et al. BAF250a Expression in Atypical Endometriosis and Endometriosis-Associated Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(5):825–32.
- Tanase Y., Furukawa N., Kobayashi H. et al. Malignant transformation from endometriosis to atypical endometriosis and finally to endometrioid adenocarcinoma within 10 years. *Case Rep Oncol* 2013;6:480–4.
- Grandi G., Toss A., Cortesi L. et al. The association between endometriomas and ovarian cancer: preventive effect of inhibiting ovulation and menstruation during reproductive life. *BioMed Res Int* 2017. PMID: 26413541.