

Γονιδιακοί και Μοριακοί παθογενετικοί μηχανισμοί στον καρκίνο του ενδομητρίου

Ι. ΓΡΑΜΜΑΤΙΚΑΚΗΣ, Α. ΛΥΚΑΚΗΣ,
Γ. ΣΑΛΑΜΑΛΕΚΗΣ, Δ. ΚΑΣΣΑΝΟΣ
Γ' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου
Αθηνών, Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του ενδομητρίου αποτελεί έναν από τους τρεις συχνότερους γυναικολογικούς καρκίνους σε πολλές αναπτυγμένες χώρες. Παράγοντες όπως παχυσαρκία, υπέρταση, διαβήτης, καθυστερημένη εμμηνόπαυση, χορήγηση οιστρογόνων εξωγενώς έχουν ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη της νόσου. Παρά το γεγονός ότι οι περισσότερες μορφές του καρκίνου του ενδομητρίου έχουν σποραδικό χαρακτήρα, ένα ποσοστό περί το 5% συσχετίζεται με κληρονομική προδιάθεση ιδιαίτερα σε ηλικίες κάτω των 55 ετών¹.

Σήμερα, ο καρκίνος του ενδομητρίου ταξινομείται σε δύο κυρίες κατηγορίες:

- α) στους όγκους, οι οποίοι είναι οιστρογοεξαρτώμενοι και
- β) στους όγκους, οι οποίοι δεν είναι οιστρογοεξαρτώμενοι.

Ειδικότερα, περί το 70-80% των σποραδικών μορφών της νόσου εκδηλώνεται σε έδαφος υπερπλασίας του ενδομητρίου, ενώ παρατηρούνται και οιστρογόνο-προγεστερονικοί υποδοχείς^{2,3}.

Ιστολογικά οι τύποι αυτοί του καρκίνου συνήθως είναι ενδομητριοειδείς με μέτρια διαφοροποίηση. Επίσης στην κατηγορία αυτή εντάσσονται και τα σπάνια βλενώδη αδenoκαρκινώματα. Κοινό χαρακτηριστικό όλων αυτών των όγκων είναι η πολύ καλή πρόγνωση.

Αντίθετα, σε ποσοστό 10-20% οι σποραδικές μορφές του ενδομητρικού καρκίνου δε συσχετίζονται με τα οιστρογόνα και αναπτύσσονται σε έδαφος ατροφικού ενδομητρίου⁴. Συνήθως, οι όγκοι αυτοί εκδηλώνονται σε μεγαλύτερες ηλικίες (5-10 έτη αργότερα συγκριτικά με τους

οιστρογοεξαρτώμενους όγκους), ενώ είναι υψηλής διαφοροποίησης κυρίως ορώδους και σπανιότερα διαυγοκυτταρικού τύπου. Επίσης, οι όγκοι αυτοί είναι αρκετά επιθετικοί με πτωχή πρόγνωση, ενώ θεωρείται ότι οι ενδομητρικές ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις αποτελούν πρόδρομα στάδια της νόσου^{5,6}.

Τα τελευταία χρόνια με την πρόοδο στη μελέτη του ανθρώπινου γονιδιώματος αναγνωρίστηκαν επιπλέον παράγοντες, ιδιαίτερα σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο, οι οποίοι εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου. Ωστόσο, αρκετοί τύποι του ενδομητρικού καρκίνου εμφανίζουν μια εικόνα, ως προς την προέλευση και τους παθογενετικούς μηχανισμούς, η οποία χαρακτηρίζεται από στοιχεία και των δύο υφισταμένων κατηγοριών (οιστρογοεξαρτώμενοι-μη οιστρογοεξαρτώμενοι όγκοι).

Α) Μεταλλάξεις του DNA στον ενδομητριοειδή τύπο του καρκίνου του ενδομητρίου

Οι μεταβολές που παρατηρούνται στις περιπτώσεις αυτές αφορούν κυρίως πρωτεΐνες που εμπλέκονται στους μηχανισμούς μεταγωγής σημάτων και κυτταρικής επικοινωνίας. Ειδικότερα, η πιο συχνή παρατηρούμενη γονιδιακή μετάλλαξη εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 10 (γονίδιο PTEN: phosphatase and tensin homolog).

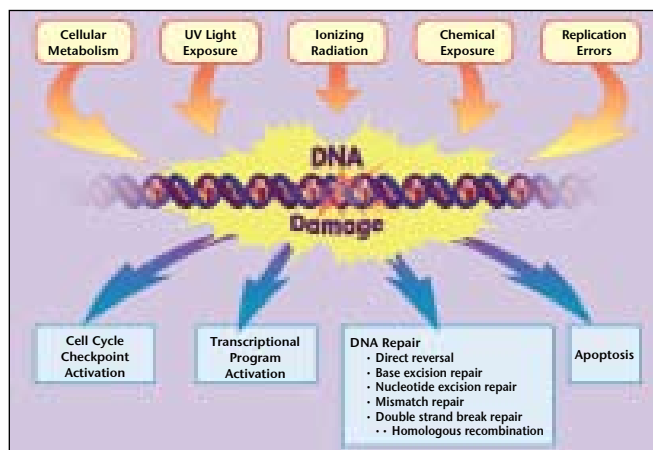
Η πλειονότητα των γενετικών μεταβολών που συμβαίνουν στον ενδομητριοειδή τύπο του ενδομητρικού καρκίνου παρατηρούνται στα πολύ πρώιμα στάδια της καρκινογένεσης, χωρίς ωστόσο να είναι ακόμα απόλυτα σαφές ποιες είναι οι μεταβολές εκείνες που χρονικά

αποτελούν τα πρώτα σημεία της κακοήθους εξαλλαγής. Σε περιπτώσεις άτυπης υπερπλασίας ανευρίσκονται γενετικές ανωμαλίες στα γονίδια PTEN, K-ras, β-κατενίνης, ενώ συνυπάρχει και μικροδορυφορική αστάθεια. Πιο συχνά καταγράφεται απενεργοποίηση του ογκοκατασταλτικού γονιδίου PTEN. Επίσης, αναφέρεται μεθυλίωση του γονιδίου MLH 1 σε παρακείμενους προς το νεόπλασμα ιστούς.

Αντίθετα, η μετάλλαξη του γονιδίου p53, η απενεργοποίηση του p16 και η υπερέκφραση του Her2/neu, θεωρείται ότι αποτελούν μεταγενέστερες χρονικά μεταβολές δεδομένου ότι παρατηρούνται κυρίως σε όγκους με Grade 3. Επίσης, οι μεταβολές αυτές δεν παρατηρούνται σε περιπτώσεις άτυπης ενδομητρικής υπερπλασίας. Σύμφωνα, ωστόσο, με άλλες απόψεις έχει υποτεθεί ότι μεταλλάξεις του γονιδίου p53 και υπερέκφραση του Her2/neu θα μπορούσαν να αποτελούν πολύ πρώιμες μεταβολές σε χαμηλού βαθμού διαφοροποίησης όγκους.

• **PTEN.** Το γονίδιο PTEN ανήκει στην κατηγορία των ογκοκατασταλτικών γονιδίων, τα οποία λειτουργούν ρυθμιστικά στην ανάπτυξη και στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Κατά συνέπεια, εμπλέκονται στις αποπτωτικές διαδικασίες των κυττάρων. Η κυτταρική απόπτωση μπορεί να είναι το αποτέλεσμα επίδρασης περιβαλλοντικών παραγόντων (π.χ. υπεριώδους ακτινοβολία, τοξικοί παράγοντες, ιοί) ή να είναι φυσιολογική στα πλαίσια της ανανέωσης των ιστών (εικόνα 1).

Συνοπτικά, αναφέρεται ότι υπάρχουν δύο βασικά «μονοπάτια» μέσω των οποίων γίνεται η απόπτωση:



Εικόνα 1. Βλάβες DNA και μηχανισμοί επιδιόρθωσης, (R&D Systems, Inc. Minneapolis 2003).

α) το εξωγενές ή κυτταροπλασματικό που ενεργοποιείται από τον υποδοχέα θανάτου Fas (CD 95), ο οποίος ανήκει στους υποδοχείς των TNF (tumor necrosis factor)

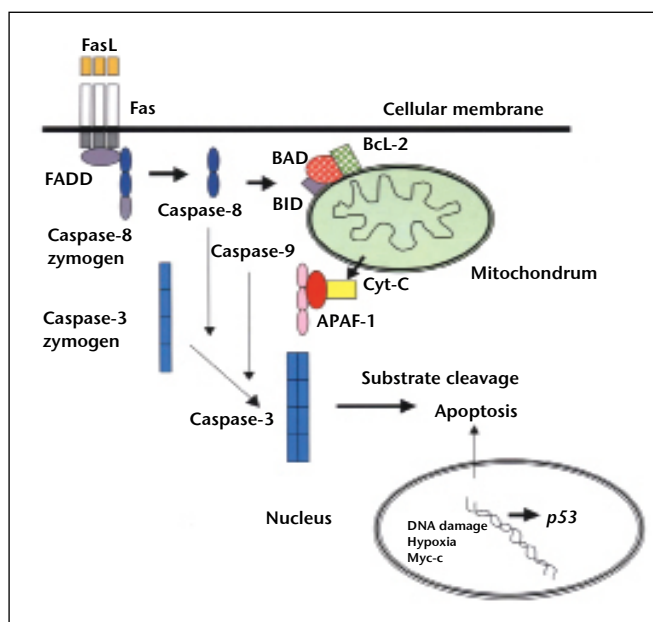
β) το ενδογενές μονοπάτι, το οποίο ρυθμίζεται από τις πρωτεΐνες Bcl-2 με αποτέλεσμα την αποδέσμευση του κυτοχρώματος c από τα μιτοχόνδρια.

Ακολουθώντας και τα δύο μονοπάτια ενεργοποιούνται τις λεγόμενες «κασπάσες», οι οποίες είναι ετεροδιμερείς πρωτεάσες οδηγώντας το κύτταρο στην απόπτωση (εικόνα 2)⁷.

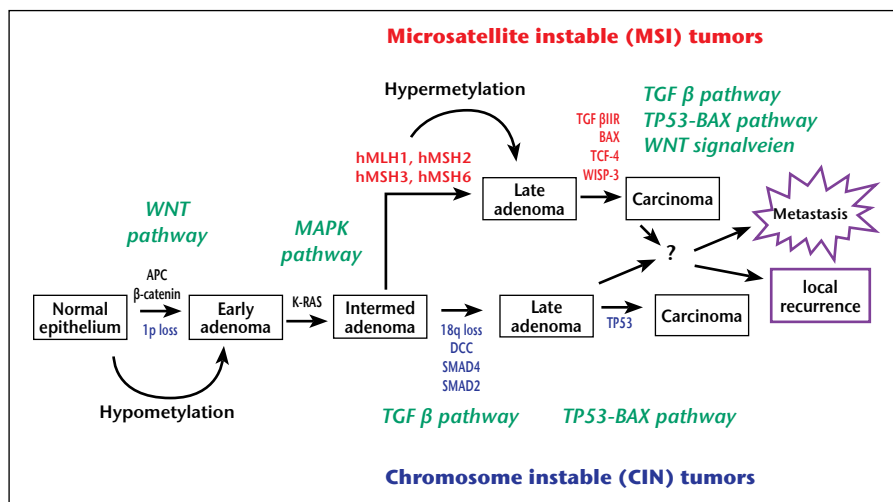
Το γονίδιο PTEN ενεργοποιεί την κινάση της σερίνης-θρεονίνης δρώντας αποπτωτικά. Έτσι, βλάβες στο γονίδιο αυτό έχουν ως αποτέλεσμα την μη παραγωγή πρωτεϊνών που είναι απαραίτητες για την καταστολή ογκογόνων μηχανισμών, μέσω της ενεργοποίησης του «μονοπατιού» της κινάσης της σερίνης-θρεονίνης⁸, αλλά και του «μονοπατιού» των κασπασών.

• **MSI.** Μια άλλη επίσης σημαντική μεταβολή που συσχετίζεται με τον ενδομητριοειδή τύπο του καρκίνου του ενδομητρίου είναι η λεγόμενη μικροδορυφορική αστάθεια του DNA (microsatellite instability, MSI). Παρατηρείται στο 20-45% των όγκων και χαρακτηρίζεται από μεταβολές στην αλληλουχία του DNA κατά τη διαδικασία της αντιγραφής. Όταν οι μεταβολές αυτές συμβούν σε περιοχές του γονιδιώματος που χαρακτηρίζονται από επαναλαμβανόμενη αλληλουχία βάσεων (μια έως τέσσερις), τότε πρόκειται για τη λεγόμενη «μικροδορυφορική αστάθεια». Φαίνεται, ότι η συχνότερη αίτια αυτής της «αστάθειας» του DNA είναι η απενεργοποίηση του γονιδίου MLH1, το οποίο μαζί με άλλα δύο γονίδια (MSH2, MSH6) συμμετέχουν σε λειτουργίες επισκευής του γονιδιώματος (mismatch repair genes).

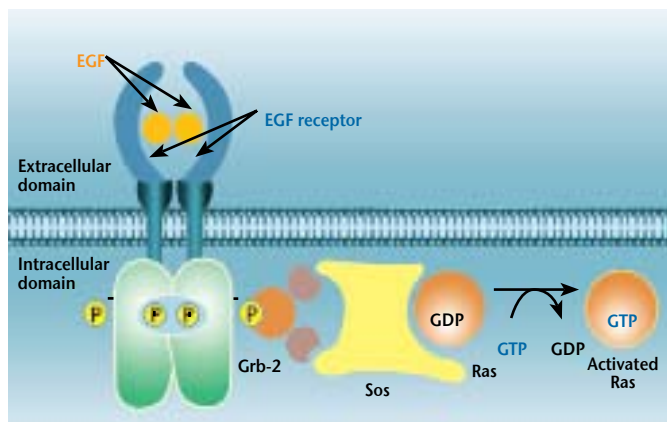
Ειδικότερα κατά τη διαδικασία της αντιγραφής των αλύσεων του DNA, προκαλούνται βλάβες οι οποίες αναγνωρίζονται και επιδιορθώνονται από διάφορα ένζυμα άμεσα. Εάν οι βλάβες αυτές δεν επιδιορθωθούν αμέσως, σε δεύτερη φάση το σύστημα επιδιόρθωσης των αταίριαστων βάσεων (mismatch repair) αποκαθιστά τη σωστή αλληλουχία. Συχνά, η μικροδορυφορική αστάθεια συσχετίζεται



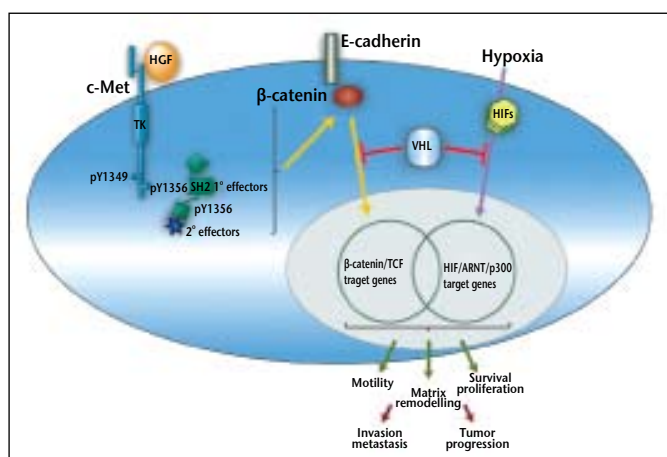
Εικόνα 2. «Μονοπάτια» κυτταρικής απόπτωσης, (GENG Yong Jian, University of Texas Houston Health Science Center Medical School, Houston, Texas, Cell Research 2001; 11(4):253-264)



Εικόνα 3. Μικροδορυφορική αστάθεια και καρκίνος ενδομητρίου, (Nature Reviews, 2006).



Εικόνα 4. Μηχανισμός δράσης ογκογονιδίου K-ras, (Clariant, Inc. Columbia, California, 2008).



Εικόνα 5. Σχηματική αναπαράσταση μηχανισμού δράσης της β-κατενίνης στην καρκινογένεση, (Cancer, 2007).

με μετάλλαξη του γονιδίου PTEN, απουσία υπερέκφρασης του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53 με αποτέλεσμα καλή, σχετικά πρόγνωση (εικόνα 3)⁹⁻¹³.

• **K-ras.** Ένα άλλο πρωτοογκογονίδιο, που ενοχοποιείται για την παθογένεια του καρκίνου του ενδομητρίου είναι το K-ras. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί μια ενδοκυττάρια πρωτεΐνη της κυτταρικής μεμβράνης με λειτουργία GTPάσης και παίζει ρόλο στην κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση. Η πρωτεΐνη αυτή ενέχεται στον πολυμερισμό της ακτίνης και το σχηματισμό μεμβρανικών προσεκβολών. Μεταλλάξεις του γονιδίου αυτού παρατηρούνται σε περίπου 10-30% των ενδομητριοειδών καρκίνων του ενδομητρίου¹⁴. Οι μεταλλάξεις αυτές εντοπίζονται συχνότερα στα κωδικόνια 12 και 13 και σπανιότερα στο κωδικόνιο 61¹⁵. Το γεγονός ότι σε ποσοστό 16% μεταλλάξεις του γονιδίου K-ras εμφανίζονται σε περιπτώσεις υπερπλασίας του ενδομητρίου θα μπορούσε να αποτελέσει μια πρώιμη ένδει-

ξη εκδήλωσης νεοπλασίας σε μεταγενέστερο στάδιο (εικόνα 4)¹⁶.

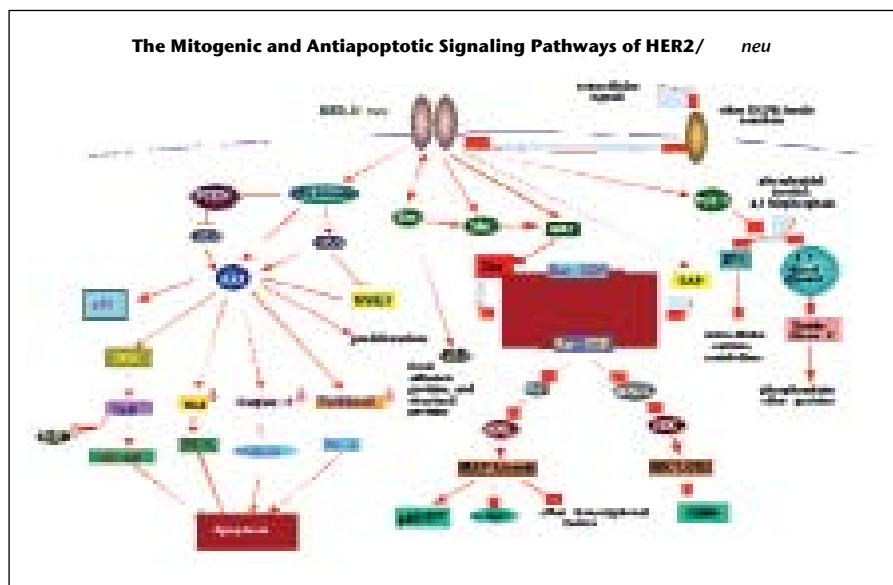
• **β-κατενίνη.** Σχετικά, τώρα, με την πρωτεΐνη β-κατενίνη, αρχικά αναγνωρίστηκε ως μια πρωτεΐνη με κύρια λειτουργία τη σύνδεση μεμβρανικών υποδοχέων με τον κυτταρικό σκελετό. Ειδικότερα, η β-κατενίνη αλληλεπιδρά με την κυτταροπλασματική πλευρά της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης κατενίνης (cadherin), συνδέοντας έτσι, την α-κατενίνη με τον κυτταρικό σκελετό. Φαίνεται όμως, ότι παίζει ρόλο και σε μια άλλη οδό μεταγωγής σημάτων, αυτή της Wnt. Πρόκειται, για μια οδό μεταγωγής σήματος στον κυτταρικό πυρήνα. Η β-κατενίνη εισέρχεται στον πυρήνα συνδεδεμένη με πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης, όπως η importin-B και η transportin. Στον πυρήνα συνδέεται με παράγοντες της μεταγραφικής διαδικασίας με αποτέλεσμα την ενεργοποίησή τους. Επιπλέον, ενεργοποιεί πρωτεΐνες, οι οποίες ελαττώνουν την τάση και την κάμψη της χρωματίνης καθιστώντας, έτσι, τις πε-

ριοχές του DNA προσιτές. Τελικό αποτέλεσμα όλων αυτών των μηχανισμών είναι η ρύθμιση του πολλαπλασιασμού, της μετανάστευσης και της απόπτωσης του κυττάρου^{17,18}.

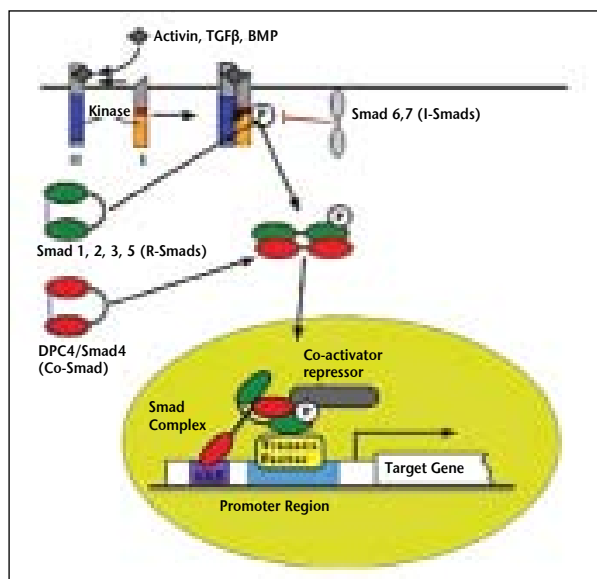
Ωστόσο, δεν έχει πλήρως εξακριβωθεί ο ακριβής ρόλος της β-κατενίνης στην παθογένεια του ενδομητριοειδούς τύπου του καρκίνου του ενδομητρίου, ενώ δεν έχει βρεθεί συσχέτιση με μεταλλάξεις των γονιδίων K-ras και PTEN. Κατά συνέπεια το μονοπάτι μεταγωγής σημάτων Wnt φαίνεται ότι αποτελεί έναν ανεξάρτητο μηχανισμό της καρκινογένεσης (εικόνα 5)¹⁹.

• **p16.** Ένα άλλο επίσης, ογκοκατασταλτικό γονίδιο που εδράζεται στο χρωμόσωμα 9q21, του οποίου η μετάλλαξη μπορεί να οδηγήσει σε ανεξάρτητο κυτταρικό πολλαπλασιασμό είναι το p16. Περιγράφεται απουσία έκφρασης του γονιδίου αυτού στον ενδομητριοειδή τύπο σε ποσοστό 10%²⁰. Δεν είναι γνωστός ο ακριβής μηχανισμός της μετάλλαξης μέσω της οποίας προξενείται η ογκογένεση²¹⁻²⁴. Η απουσία έκφρασης του γονιδίου αυτού συσχετίζεται με μεταλλάξεις των γονιδίων K-ras και p53 και παρατηρείται κυρίως σε μη ενδομητριοειδείς όγκους υψηλής διαφοροποίησης και μεγάλου σταδίου με πτωχή πρόγνωση²⁴.

• **Her2/neu.** Το γονίδιο (=Human epidermal growth factor Receptor2) κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη-υποδοχέα για τη διαμεμβρανική τυροσίνη-κινάση, η οποία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην κυτταρική επικοινωνία. Ειδικότερα, οι κινάσες της τυροσίνης είναι πρωτεΐνες που ρυθμίζουν τη μεταγωγή σημάτων από το εξωτερικό στο εσωτερικό των κυττάρων ελέγχοντας, έτσι, λειτουργίες όπως ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, η μετανάστευση και η απόπτωση. Οι ταχείες και αντιστρεπτές μεταβολές της δομής των πρωτεϊνών αυτών γίνονται μέσω αντιδράσεων φωσφορυλίωσης-αποφωσφορυλίωσης καθιστώντας τις έτσι ενεργές ή ανενεργές. Επιγραμματικά αναφέρεται ότι με βάση την εντόπιση και τη δομή τους χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: τους υποδοχείς και τις κυτταροπλασματικές. Η ογκογένεση μπορεί να προκληθεί με μεταλλάξεις, χρωμοσωμικές ή δομικές μεταβολές του



Εικόνα 6. Το μιτωτικό και αποπτωτικό μονόπατι δράσης του γονιδίου Her2/neu (Cancer 2007).



Εικόνα 7. Σχηματική αναπαράσταση μηχανισμού δράσης του γονιδίου Smad4 στην καρκινογένεση, (Hahn et al. Science, 1996).

DNA με αποτέλεσμα την υπερέκφραση ή υποέκφραση των κινασών-υποδοχέων. Η έκφραση των κινασών υποδοχέων για τον ενδοθηλιακό-αγγειακό αυξητικό παράγοντα (VEGF-R) έχει βρεθεί αυξημένη, με αποτέλεσμα την αυξημένη διέγερση και πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων, γεγονός απαραίτητο για την αγγειογένεση που παρατηρείται στις νεοπλασίες.

Γίνεται φανερό, ότι στους εξαιρετικά πολύπλοκους αυτούς μηχανισμούς μεταγωγής σημάτων και κυτταρικής επικοινωνίας κεντρικό ρολό κατέχει, όπως

προαναφέρθηκε το γονίδιο Her2/neu από το οποίο εκπορεύεται η έκφραση των υποδοχέων της τυροσίνης. Έτσι, η υπερέκφραση του γονιδίου αυτού περιγράφεται σε ποσοστό 10-30% σε ενδομυτριοειδή αδενοκαρκινώματα^{25,26}. Σε συνδυασμό με μεταλλάξεις του γονιδίου p53 η πρόγνωση είναι πτωχή (εικόνα 6).

• **KAI-1.** Τέλος, το γονίδιο KAI-1 αποτελεί ένα κατασταλτικό γονίδιο των μεταστάσεων, το οποίο εδράζεται στο χρωμόσωμα 11p11.2. Ανήκει στην οικογένεια των γλυκοπρωτεϊνών επιφανείας. Αρχι-

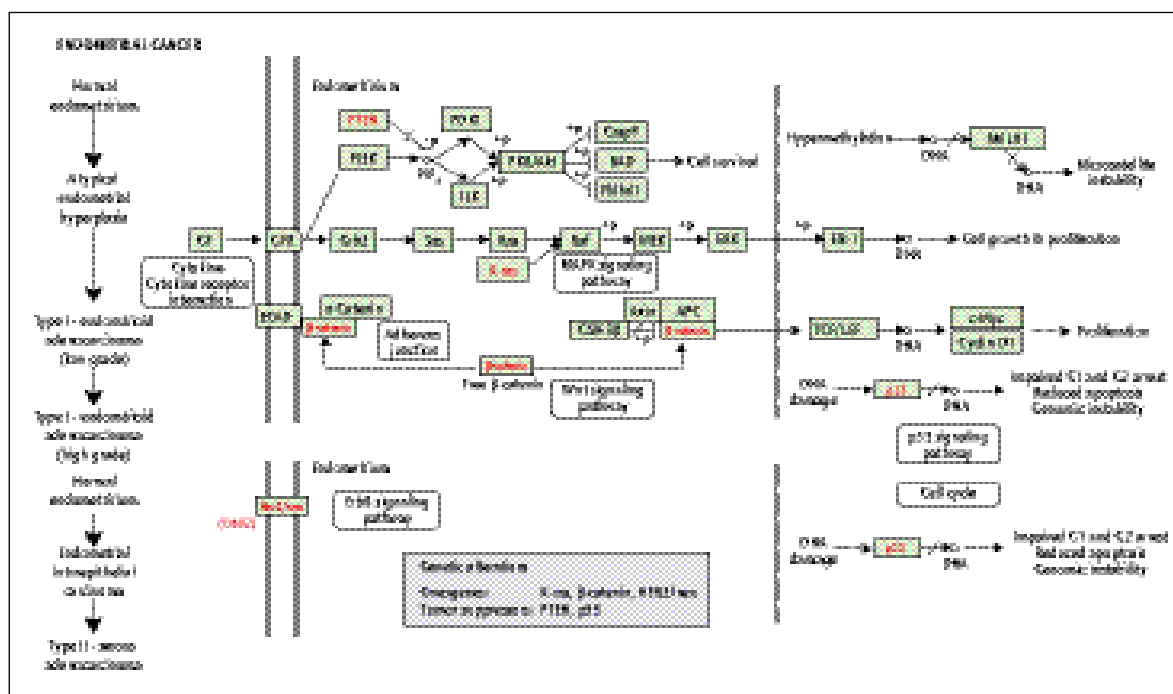
κά, ταυτοποιήθηκε στον καρκίνο του προστάτη, ενώ αργότερα η καταστολή της δράσης του αλλά όχι η μετάλλαξη του περιγράφηκε και σε περιπτώσεις ενδομυτριοειδούς τύπου^{27,28}. Είναι χαρακτηριστικό ότι το γονίδιο αυτό εκφράζεται ικανοποιητικά σε περιπτώσεις υπερπλασίας, ενώ σταδιακά υποεκφράζεται από το ποσοστό του 27.8% σε πρώιμα καρκινικά στάδια μέχρι 71.4% σε μεταστατικούς όγκους. Επιπρόσθετα, ασθενείς με KAI-1 αρνητικά γονίδια είχαν μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης συγκριτικά με εκείνους που είχαν θετικά KAI-1 γονίδια²⁸.

• **Smad4.** Τελευταία, περιγράφεται και η συμμετοχή ενός άλλου γονιδίου, του Smad4 στην ογκογένεση: το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που είναι απαραίτητη για τη μεταφορά σημάτων του TGF-β παράγοντα από την κυτταρική επιφάνεια του πυρήνα. Αποτελεί κατασταλτικό γονίδιο για αρκετές νεοπλασίες, ενώ με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους έχει παρατηρηθεί σταδιακή έκπτωση της έκφρασης του γονιδίου σε σχέση με το βαθμό διαφοροποίησης της νόσου (περιπτώσεις ενδομυτριοειδούς καρκίνου με μυομυτρική διήθηση) (εικόνα 7)²⁹.

Β) Μεταλλάξεις στον ορώδη και διαυγοκυτταρικό τύπο του καρκίνου του ενδομυτρίου.

Η πιο σημαντική μετάλλαξη που παρατηρείται στο 90% των όγκων ορώδους τύπου, είναι αυτή του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53³⁰. Δεν έχει, ωστόσο, ακόμα αποσαφηνιστεί ποιός είναι ο μεταλλαξιογόνος παράγοντας που σε αντίθεση με τον ενδομυτριοειδή τύπο δεν προκαλεί μικροδορυφορική αστάθεια και μεταλλάξεις στα γονίδια K-ras και PTEN, πλην σπανιότατων εξαιρέσεων³¹⁻³³. Επίσης, στον ορώδη τύπο παρατηρείται απενεργοποίηση του γονιδίου p16 και υπερέκφραση του Her2/neu³⁴⁻³⁶. Η έκφραση της Ε-κακτερίνης ευρίσκεται αρνητική ή ελαττωμένη σε ποσοστό 62% για τον ορώδη τύπο και 87% για το διαυγοκυτταρικό τύπο^{37,38}. Ακόμα, μετάλλαξη και υπερέκφραση της β-κατενίνης είναι σπάνια στον ορώδη τύπο³⁹.

Συγκριτικά με τον ορώδη τύπο το δι-



Εικόνα 8. Ο ρόλος του γονιδίου p53 στον καρκίνο του ενδομητρίου (Cancer 2007).

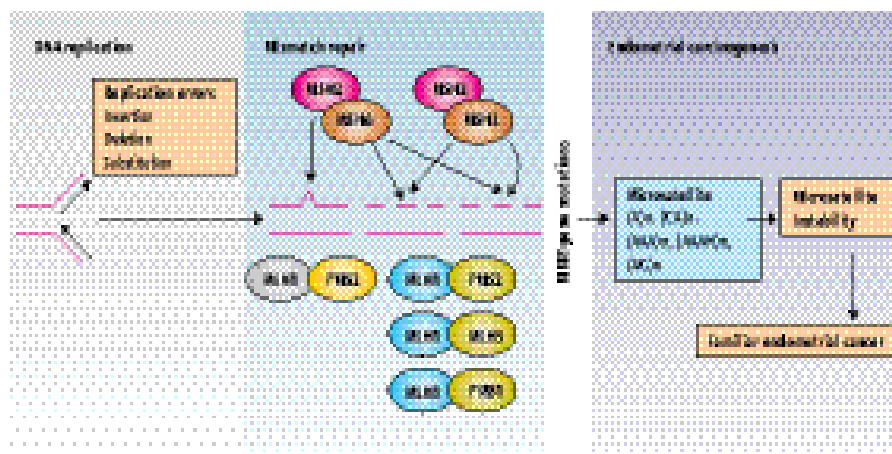
αυγοκυτταρικό καρκίνωμα έχει μελετηθεί λιγότερο λόγω της σπανιότητάς του. Ωστόσο, από τις υπάρχουσες ενδείξεις φαίνεται ότι το ογκοκατασταλτικό p53 παίζει ελάχιστο ρόλο σε σχέση με τον ορώδη τύπο^{40,41}.

Δεδομένου μάλιστα, ότι μικρή συσχέτιση του γονιδίου p53 με το διαυγοκυτταρικό όγκο των ωοθηκών, συνάγεται το συμπέρασμα ότι η παθογένεια των διαυγοκυτταρικών όγκων από το γεννητικό σύστημα της γυναίκας γίνεται μέσω κάποιων άλλων, άγνωστων μηχανισμών (εικόνα 8)^{42,43}.

Δ) Μηχανισμός ανάπτυξης του ορώδους καρκινώματος

Σύμφωνα με μια υπόθεση, μετάλλαξη ενός αλληλίου του γονιδίου p53 συμβαίνει στα αρχικά στάδια του ορώδους τύπου (πρώιμα προκαρκινικά στάδια σε ποσοστό 80%), ενώ επιπλέον μετάλλαξη και του δεύτερου φυσιολογικού αλληλίου επιφέρει εξαλλαγή στον ορώδη όγκο.

Πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι ο ορώδης τύπος προέρχεται από το ενδομητριοειδές καρκίνωμα μετά από εξαλλαγή του γονιδίου p53, σύμφωνα με ευρήματα σε μικτούς τύπους καρκινωμάτων (ενδομητριοειδή και ορώδη)⁴⁴⁻⁴⁶. Οι μεταβολές στα γονίδια p16,



Εικόνα 9. Μετάλλαξη σε επιδιορθωτικά γονίδια (mismatch repair genes): MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2.

Her2/neu, β-κατενίνης πιθανότητα συμβαίνουν κατά τη διαδικασία της εξαλλαγής του προκαρκινικού σταδίου στον ορώδη όγκο. Τέλος, ίσως και άλλες γενετικές μεταβολές εμπλέκονται στην εξαλλαγή αυτή, ωστόσο δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς.

Ε) Γενετικές μεταβολές στον κληρονομούμενο καρκίνο του ενδομητρίου

Ο καρκίνος του ενδομητρίου αποτελεί τη συχνότερη κακοήθεια εκτός του

εντερικού σωλήνα σε περιπτώσεις κληρονομικού καρκίνου του παχέος εντέρου (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer: HNPCC ή σύνδρομο Lynch). Πρόκειται για πάθηση που κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα τρόπο⁴⁷. Είναι χαρακτηριστικό ότι σε περιπτώσεις συνδρόμου Lynch ο καρκίνος του ενδομητρίου εμφανίζεται σε ηλικίες πολύ μικρότερες συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό (20% και 3% αντίστοιχα – ιδιαίτερα στις ηλικίες μεταξύ 40 και 60 ετών)^{48,49}.

► Φαίνεται ότι σύνδρομο αυτό προκαλείται από μετάλλαξη σε ένα από τα κάτωθι επιδιορθωτικά γονίδια (mismatch repair genes): MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2^{50,51}. Επίσης, στο σύνδρομο αυτό ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι ενδομητριοειδούς ή βλεννώδους τύπου ενώ αναφέρονται οικογενείς περιπτώσεις χωρίς την εκδήλωση του παχέος έντερου (εικόνα 9)⁵².

Συμπεράσματα

Ο καρκίνος του ενδομητρίου αποτελεί έναν από τους συχνότερους γυναικολογικούς καρκίνους, στην αιτιοπαθογένεια του οποίου φαίνεται ότι εμπλέκονται μεταλλάξεις γονιδίων και δομικές μεταβολές του DNA. Τα μέχρι σήμερα δεδομένα συσχετίζουν συγκεκριμένους τύπους του καρκίνου αυτού με μεταλλάξεις γονιδίων, ωστόσο περαιτέρω έρευνα είναι απαραίτητη προκειμένου να κατανοηθούν οι ακριβείς παθογενετικοί μηχανισμοί, γεγονός που θα μας επιτρέψει την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών σχημάτων με καλύτερο διαγνωστικό και προγνωστικό αποτέλεσμα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Guber SB, Thompson WD. A population – based study of endometrial cancer and familial risk in younger women: Cancer and Steroid Hormone Study group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5:411-7.
- Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, et al. Case – control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1127-35.
- Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM, Kurman RJ. Comparison of estrogen and progesterone receptor, Ki67, and p53 immunoreactivity in uterine endometrioid carcinoma and endometrioid carcinoma with squamous, mucinous, secretory, and ciliated cell differentiation. *Hum Pathol* 1998; 29:924-31.
- Sherman ME, Bur ME, Kurman RJ. p53 in endometrial cancer and its putative precursors: evidence for diverse pathways of tumorigenesis. *Hum Pathol* 1995; 26:1268-74.
- Amobros RA, Sherman ME, Zahn CM, Bitterman P, Kurman RJ. Endometrial intraepithelial carcinoma: a distinctive lesion specifically associated with tumors displaying serous differentiation. *Hum Pathol* 1995; 26:1260-7.
- Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM, Kurman RJ. Clear cell carcinoma of the endometrium is characterized by a distinctive profile of p53, Ki-67, estrogen, and progesterone receptor expression. *Hum Pathol* 1998; 29:551-8.
- Nomicos et al. Apoptosis, cancer and new targeted therapies. *Hellenic Archives Pathol* 2006; 20(1-3):13.
- Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:924-30.
- Burks RT, Kessis TD, Cho KR, Hedrick L. Microsatellite instability in endometrial carcinoma. *Oncogene* 1994; 9:1163-6.
- Caduff RF, Johnston CM, Svoboda Newman SM, Poy EL, Merajver SD, Frank TS. Clinical and pathological significance of microsatellite instability in sporadic endometrial carcinoma. *Am J Pathol* 1996; 148:1671-8.
- MacDonald ND, Salvesen HB, Ryan A, Iversen OE, Akslen LA, Jacobs IJ. Frequency and prognostic impact of microsatellite instability in a large population – based study of endometrial carcinomas. *Cancer Res* 2000; 60:1750-2.
- Esteller M, Levine R, Baylin SB, Ellenson LH, Herman JG. MLH1 promoter hypermethylation is associated with the microsatellite instability phenotype in sporadic endometrial carcinomas. *Oncogene* 1998; 17:2413-7.
- Katabuchi H, van Rees B, Lambers AR, et al. Mutations in DNA mismatch repair genes are not responsible for microsatellite instability in human endometrial carcinomas. *Cancer Res* 1995; 55:5556-60.
- Caduff RF, Johnston CM, Frank TS. Mutations of the Ki-ras oncogene in carcinoma of the endometrium. *Am J Pathol* 1995; 146:182-8.
- Semczuk A, Schneider – Stock R, Berbec H, Marzec B, Jakowicki JA, Roessner A. K-ras exon 2 point mutations in human endometrial cancer. *Cancer Lett* 2001; 164:207-12.
- Sasaki H, Nishii H, Takahashi H, et al. Mutation of the Ki-ras protooncogene in human endometrial hyperplasia and carcinoma. *Cancer Res* 1993; 53:1906-10.
- Saegusa M, Hashimura M, Yoshida T, Okayasu I. Betacatenin mutations and aberrant nuclear expression during endometrial tumorigenesis. *Br J Cancer* 2001; 84:209-17.
- Logan CY, Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2004; 20:781-810.
- Palacios J, Catusus L, Moreno Bueno G, Matias Guiu X, Prat J, Gamallo C. Beta- and gamma-catenin expression in endometrial carcinoma. Relationship with clinicopathological features and microsatellite instability. *Virchows Arch* 2001; 438:464-9.
- Salvesen HB, Das S, Akslen LA. Loss of nuclear p16 protein expression is not associated with promoter methylation but defines a subgroup of aggressive endometrial carcinomas with poor prognosis. *Clin Cancer Res* 2000; 6:153-9.
- Milde-Langosch K, Riethdorf L, Bamberg AM, Loning T. P16/MTS1 and pRB expression in endometrial carcinomas. *Virchows Arch* 1999; 434:23-8.
- Tsuda H, Yamamoto K, Inoue T, Uchiyama I, Umesaki N. The role of p16-cyclin D/CDK-pRB pathway in the tumorigenesis of endometrioid-type endometrial carcinoma. *Br J Cancer* 2000; 82:675-82.
- Yanokura M, Banno K, Susumu N, et al. Hypermethylation in the p16 promoter region in the carcinogenesis of endometrial cancer in Japanese patients. *Anticancer Res* 2006; 26:851-6.
- Salvesen HB, Kumar R, Stefansson I, et al. Low frequency of BRAF and CDKN2A mutations in endometrial cancer. *Int J Cancer* 2005; 115:930-4.
- Ioffe OB, Papadimitriou JC, Drachenberg CB. Correlation of proliferation indices, apoptosis, and related oncogene expression (bcl-2 and c-erbB-2) and p53 in proliferative, hyperplastic, and malignant endometrium. *Hum Pathol* 1998; 29:1150-9.
- Williams JA Jr, Wang ZR, Parrish RS, Hazlett LJ, Smith ST, Young SR. Fluorescence in situ hybridization analysis of FER-2/neu, c-myc, and p53 in endometrial cancer. *Exp Mol Pathol* 1999; 67:135-43.
- Dong JT, Lamb PW, Rinker – Schaeffer CW, et al. KAI1, a metastasis suppressor gene for prostate cancer on human chromosome 11q11.2. *Science (Washington DC)* 1995; 268:884-6.
- Liu FS, Dong JT, Chen JT, et al. KAI1 Metastasis suppressor protein is down – regulated during the progression of human endometrial cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9:1393-8.
- Piestrzeniewicz – Ulanska D, Brys M, Semczuk A, Rechberger T, Jakowicki JA, Krajewska WM. TGF-beta signalling is disrupted in endometrioid – type endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol* 2004; 95:173-80.
- Tashiro H, Isacson C, Levine R, Kurman RJ, Cho KR, Hedrick L. p53 gene mutations are common uterine serous carcinoma and occur early in their pathogenesis. *Am J Pathol* 1997; 150:177-85.
- Lax SF, Kendall B, Tashiro H, Slebos RJ, Hedrick L. The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways. *Cancer* 2000; 88:814-24.
- Tashiro H, Blazes MS, Wu R, et al. Mutations in PTEN are frequent in endometrial carcinoma but in other common gynaecological malignancies. *Cancer res* 1997; 57:3935-40.
- Tashiro H, Lax SF, Gaudin pb, Isacson C, Cho KR, Hedrick L. Microsatellite instability is uncommon in uterine serous carcinoma. *Am J Pathol* 1997; 150:75-9.
- Halperin R, Zehavi S, Habler L, Hadas E, Bukovsky I, Schneider D. Comparative immunohistochemical study of endometrioid and serous papillary carcinoma of endometrium. *Eur J Gynecol Oncol* 2001; 22:122-6.
- Rolitsky CD, Theil KS, McCaughy VR, Copeland LJ, Niemann TH. HER-2/neu amplification and overexpression in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18:138-43.
- Catusus L, Machin P, Matias Guiu X, Prat J. Microsatellite instability in endometrial carcinomas: clinicopathologic correlations in a series of 42 cases. *Hum Pathol* 1998; 29:1160-4.
- Holcomb K, Delatorre R, Pedemonte B, McLeod C, Anderson L, Chambers J. E-cadherin expression in endometrioid, papillary serous, and clear cell carcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 2002; 100:1290-5.
- Moreno – Bueno G, Hardisson D, Sarrio D, et al. Abnormalities of E- and P-cadherin and catenin (beta-, gamma-catenin, and p120ctn) expression in endometrial cancer and endometrial atypical hyperplasia. *J Pathol* 2003; 199:471-8.
- Schlosshauer PW, Ellenson LH, Soslow RA. Beta – catenin and E-cadherin expression patterns in high – grade endometrial carcinoma are associated with histological subtype. *Mod Pathol* 2002; 15:1032-7.
- Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM, Kurman RJ. Clear cell carcinoma of the endometrium is characterized by a distinctive profile of p53, Ki-67, estrogen, and progesterone receptor expression. *Hum Pathol* 1998; 29:551-8.
- Lax SF, Abeler VM, Regitnig P. Molecular genetic analysis

- of endometrial carcinoma: evidence for 2 genetically distinctive entities. *Virchows Arch* 2001; 439:247-52.
42. Ho ESC, Lai CR, Hsieh YT, Chen JT, Hung MJ, Liu FS. P53 mutation is infrequent in clear cell carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2001; 80:189-93.
43. Zorn KK, Bonome T, Gangi L, et al. Gene expression profiles of serous, endometrioid, and clear cell subtypes of ovarian and endometrial cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11:6442-30.
44. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, et al. Altered PTEN expression as diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:924-30.
45. Kanaya T, Kyo S, Maida Y, et al. Frequent hypermethylation of MLH1 promoter in normal endometrium of patients with endometrial cancers. *Oncogene* 2003; 22:2352-60.
46. Matias-Guiu X, Catus L, Bussaglia E, et al. Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Hum Pathol* 2001; 32:569-77.
47. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology* 1993; 104:1535-49.
48. Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, Jarvinen H, Lynch HT. The risk of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Am J Med* 1994; 96:516-20.
49. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, et al. The epidemiology of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Anticancer Res* 1994; 14:1675-8.
50. Peltomaki P, Vasen HF. The International Collaborative Group on HNPCC. Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer: database and results of collaborative study. *Gastroenterology* 1997; 113:1146-58.
51. Miyaki M, Konishi M, Tanaka K, et al. Germline mutation of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat Genet* 1997; 17:271-2.
52. Sandles LG. Familial endometrial adenocarcinoma. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41:167-71. ■