


DOI 10.36074/grail-of-science.26.08.2022.60

РОЛЬ БІОМАРКЕРІВ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ, ДИФЕРЕНЦІАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ І ВИБОРУ ЛІКУВАЛЬНОЇ СТРАТЕГІЇ ПРИ ГІПЕРПЛАЗІЇ І РАКУ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК

Хасхачих Д.А. 


канд.мед.наук, доц.

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Потапов В. О. 

д-р.мед.наук,проф.

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Гарагуля І.С. 

канд.мед.наук, доц.

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Анотація. В статті розглянуті найбільш інформативні імуногістохімічні біомаркери гіперплазії ендометрію (ГЕ) без атипії, ГЕ з атипією і раку ендометрія (РЕ), які мають удосконалити методи діагностики, диференціальної діагностики, проведення скрінінгу та прогнозування ефективності лікування. При визначенні прогнозу ефективності патогенетично обумовленої терапії за застосуванням прогестинів може стати визначення експресії рецепторів до прогестерону в клітинах ендометрія та їх співвідношення з експресією естрогенових рецепторів в залозах та стромі. Проте, необхідні більш ретельні дослідження для підтвердження корисності біомаркерів в діагностиці, диференціальної діагностиці, проведення скрінінгу та прогнозування ефективності лікування ГЕ, як предиктору РЕ.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, рак ендометрія, імуногістохімія, біомаркери, рецептори, діагностика.

Гіперплазія ендометрію (ГЕ) без атипії має низький (2%) ризик прогресування до раку ендометрія протягом 20 років, на відміну від ГЕ з атипією має 27,5% ризику прогресування протягом 20 років, і до 43% таких пацієнток вже матимуть супутній рак ендометрія на момент постановки діагнозу [1]. Оскільки в даний час у нас немає об'єктивних маркерів для стратифікації ризику для цих пацієнток, більшість з них проходять хірургічне лікування так само, як і пацієнтки з раком ендометрія на ранній стадії, коли консервативна терапія неефективна.

До 80% жінок різного віку з аномальними матковими кровотечами (АМК) не мають раку ендометрія, але їм все одно роблять інвазивний тест для визначення гістологічної структури ендометрія. Найбільш часто для таких цілей використовується сліпе вишкрібання ендометрія. Існують дані про те, що іноді біопсія, яку отримують при діагностичному вишкрібі може бути недостатньо інформативною в 25% випадків [2]. В останній час, «золотим стандартом» для забору гістологічного матеріалу з порожнини матки визнано використання гістоскопії з прицільною біопсією ендометрія. Взяття ендометрія для діагностики може призвести до дискомфорту у жінок, кровотечі, інфікування і перфорації матки.

Тому дуже актуальним є питання пошуку біомаркерів для ранньої діагностики, диференціальної діагностики і вибору тактики лікування ГЕ і раку ендометрія у жінок. Також, визначення біомаркерів для ранньої діагностики, оцінки реакції захворювання на лікування та прогнозування рецидивів було б корисним для створення індивідуальних планів лікування, які дозволили б людям з кращим прогнозом уникнути деяких видів оперативного лікування та відбору пацієнтів, які повинні отримати цілеспрямоване лікування.

Пошук PubMed, Medline та Embase не знайшов даних літератури щодо перевірених імунних біомаркерів на основі крові для скринінгу, діагностики ГЕ або прогнозування раку ендометрія як у загальній популяції, так і в групах високого ризику. Однак такі маркери були вивчені при інших видах раку.

Національний інститут раку [3] визначає біомаркер як «біологічну молекулу, що міститься в крові, інших рідинах організму або тканинах, що є ознакою нормального або аномального процесу, стану або захворювання».

Всесвітня організація охорони здоров'я визначає біомаркер як «будь-яку речовину, структуру або процес, які можуть бути виміряні в організмі або його продуктах і які впливають або прогнозують виникнення результату або захворювання» [4].

У медицині біомаркери можуть використовуватися для скринінгу, діагностики, прогнозування або моніторингу лікування. Існує кілька видів біомаркерів, деякі з яких перекривають результати друг друга. Наприклад, біомаркери на основі генів також можуть функціонувати як біомаркери у формі, експресованій у вигляді білка. Багато дослідників зосередилися на біомаркерах, які можуть передбачити ймовірність прогресування ГЕ до інвазивного раку, але жоден з них поки не доступний в клінічній практиці. В даний час досліджується кілька молекулярних біомаркерів, які мають прогностичний потенціал і можуть бути використані в майбутньому (табл.1).

Таблиця 1

Зведена таблиця біомаркерів

Групи маркерів	Маркери	Дослідження: Тканини/Рідини	Прогностична значущість	Потенційне використання	Особливість застосування
Генетичні	PTEN	Тканини	-	Прогностичний маркер	Експресія втрачається при ГЕ та раку ендометрія
	P53abn	Тканини	Слабка	Геномна характеристика	Високий NEEC/сероза

Продовження табл. 1

Групи маркерів	Маркери	Дослідження: Тканини/Рідини	Прогностична значущість	Потенційне використання	Особливість застосування	
	P53wt	Тканини	Слабка, подібна до MMR-D	Геномна характеристика		
	MMR-D/MSI-high	Тканини	Середня	Геномна характеристика	? Синдром Лінча, чутливість до імунної терапії	
	miRNA	Високий miR-944, miR-301	Тканини, сеча	Слабка	Діагностичний маркер	Агресивний рак
		Високий miR-205	Тканини, сеча	Висока	Діагностичний маркер	Ранні стадії раку ендометрія з <50% інвазії
		Низький miR-106b	Тканини, сеча	-	Діагностичний маркер	? ↓ співвідношення інвазії/матастезування
	DNA Methylation	TBX2,CHST11, NID2	Тканини	Слабка	Прогностичний маркер	Спостерігається при III стадії раку
		BHLHE22, CDO1, CELF4	Тканини	-	Скрінінговий маркер	? скрінінг в цервікальному вишкрібі
	Білкові	pRb2/p130	Тканини	Слабка	Прогностичний маркер	↓ експресії при AGE та PE ↓ експресії при PE при слабкій DFS/OS
P27		Тканини	-	Прогностичний маркер	↓ експресії в нормі →GE→PE	
Ангіогенні		EfP	Тканини	-	?Діагностичний/Прогностичний маркер	↓ при PE
		bFGF	Тканини	-	?Діагностичний/Прогностичний маркер	↑ при AGE/PE
		VEGF	Тканини	-	?Діагностичний/Прогностичний маркер	↑ при PE
Молекули клітинної адгезії		ALKAM	Тканини	Слабка	Діагностичний та прогностичний маркер	Рання діагностика PE. Підвищений рівень=↑ при рецидиві ↓ ремісія
	L1CAM	Тканини	Слабка	Прогностичний маркер	При ранніх стадіях PE, >10%=↑ризик рецидиву; При поздніх стадіях PE, >50%=↑ ризик метастезування/ пргресування, залучення лімфатичних вузлів	

Продовження табл. 1

Групи маркерів	Маркери	Дослідження: Тканини/Рідини	Прогностична значущість	Потенційне використання	Особливість застосування
	ARID1A	Тканини	Висока	? Прогностичний маркер	↓при АГЕ=? прогностичний маркер
	DKK-1	Сироватка крові	-	Діагностичний маркер	↑ від нормального до ГЕ→РЕ Показник ≥39.5 pg/ml діагностично-значущий при РЕ
	DJ-1	Сироватка крові	-	? Діагностичний маркер	↑ при NEEC
	HE-4	Сироватка крові	Слабка	Діагностичний та прогностичний маркер	Діагностичне значення при показниках > 70 pmol/L; Високий ризик рецидиву ≥201,3 pmol/L\$ ↑ рівні при LVSI, LUS, залучення стромальних елементів ендощервіксу; глибока інвазія в міометрій
Гормональні	Естрогенові рецептори (ER)	Тканини	Висока	Прогностичний маркер	Позитивні=гарний прогноз і OS; ↓рівня=поганий прогноз, підвищення стадійності РЕ, залучення лімфатичних вузлів
	ESR1 мутації	Тканини	-	-	↓IMT,↑прогресування або рецидив
	Прогестеронові рецептори (PR)	Тканини	Висока	-	Позитивний =↑виживання
	HER2	Тканини	Слабка	-	Серозний рак; ↑рівня=несприятливий прогноз
Імунні	Підвищення CD4+/CD25+Tregs	Тканини	Слабка	-	
	TAMs в стромі	Тканини	Слабка	Діагностичний та прогностичний маркер	Прогресування ГЕ→РЕ. Підвищення при стадіювання РЕ, LVSI, глибокій інвазії РЕ в міометрій, залучення в процес лімфатичних вузлів

Продовження табл. 1

Групи маркерів	Маркери	Дослідження: Тканини/Рідини	Прогностична значущість	Потенційне використання	Особливість застосування
	Підвищення TAM: TIL(CD3+) співвідношення	Тканини	Слабка	-	
	Підвищення TAM: TIL(CD3+/CD8+/PD1+TILs)		-	-	В POLE EDMs/MSI підвищений
	Високий PD-L1	Тканини	-	Діагностичний маркер	Для PE
	Високий B7-H4	Тканини	-	Діагностичний маркер	Для PE

Першу групу біомаркерів складають біомаркери генів. Одним з них є супресор пухлини фосфатази та гомолог тензину (PTEN). PTEN протидіє сигнальному шляху фосфоінозитол-3 кінази/AKT, пригнічуючи виживання клітин, а також проліферацію клітин. Він відіграє важливу роль у підтримці хромосомної стабільності [5]. Мутація PTEN присутня в 83% випадків аденокарциноми ендометрія, що робить її найбільш частою ранньою молекулярно-генетичною зміною пухлин ендометрію I типу [6]. Недавнє дослідження показує, що експресія PTEN при гіперплазії ендометрію може бути використана як раннє попередження про підвищений ризик розвитку раку [7]. PTEN - позитивні залози у великій кількості виявляються при GE без атипії. Повна втрата експресії білка PTEN найчастіше виявляється при карциномі і GE з цитологічною атипією. Невелике ретроспективне дослідження показало, що втрата експресії PTEN може бути використана для прогнозування супутньої карциноми ендометрія при комплексній атиповій GE. Дана модель прогнозування може бути вдосконалена шляхом включення рівнів експресії MIB-1 і p53 (дискримінаційна сила 87,2%, 95% ДІ 75,1–99,3%) [8].

Інші потенційно корисні молекулярні біомаркери відносяться до білків клітинного циклу. Представником таких маркерів є p53. Цей маркер є специфічним регулятором транскрипції, який запускає клітинні реакції, що можуть призвести до зупинки клітинного циклу, старіння, диференціації, репарації ДНК, апоптозу та інгібіції генезу [9]. Вивчено роль p53 в раку ендометрія та гіперплазії, яка показує, що мутація гена p53 присутня в підмножині агресивних аденокарцином ендометрія, але відсутня при гіперплазії ендометрія [10].

Малі некодуючі РНК беруть участь в різних процесах транскрипції, включаючи канцерогенез, і можуть бути знайдені в багатьох рідинах організму [11]. Існує диференціальна експресія 138 мікроРНК між нормальними і злоякісними тканинами ендометрія. Деякі з них виявляють диференціальну експресію між стадіями захворювання і можуть бути використані для розрізнення раннього і запущеного захворювання [12]. Було показано, що активація miR-944 [13] та miR-301 [14] пов'язана з більш агресивним захворюванням та нижчими показниками виживання. Навпаки, більш високі рівні експресії miR-205 пов'язані з інвазією міометрію <50% і ранніми стадіями раку ендометрія з поліпшенням загальної виживаності [15]. 18 міРНК, що не

містять клітин сечі, були оцінені в проспективному пілотному дослідженні раку яєчників і ендометрія [11], яке показало значне зниження регуляції miR-106b при раку ендометрія. Було виявлено, що таке придушення miR-106b збільшує інвазію та метастазування при раку молочної залози. Необхідна подальша перевірка результатів у більших когортах, але такі мікроРНК сечі перспективні як біомаркери гінекологічного раку.

Використання метильованої ДНК як біомаркера збільшується при багатьох видах раку, але нам не вистачає комплексної панелі маркерів метилювання при раку ендометрія. Wencensen et al. провели експериментальне дослідження, в якому було виявлено і підтверджено кілька маркерів метилювання при раку ендометрія. Вони мають потенціал для використання в якості молекулярного біомаркера поряд зі стандартними дослідженнями аномальних вагінальних кровотеч [16].

Циркуюча ДНК пухлини (сDNA) є цінним біомаркером раку, як для ранньої діагностики, так і як маркер ризику рецидиву. Вони виявляють як генетичні, так і епігенетичні мутації. Хоча їх легко виявити в плазмі, вони також виводяться нирками, тому їх можна знайти в сечі. В даний час він широко вивчається при раку молочної залози, товстої кишки, простати, легенів і підшлункової залози. В даний час ведуться деякі дослідження сtDNA при раку ендометрія, результати яких очікуються. Основним обмеженням використання сtDNA є те, що існує кілька методів виявлення сtDNA, і в дослідженнях використовуються різні концентрації для виявлення [17]. Ці методи також залежать від відомих біомаркерів / мутацій для кожного типу раку і, таким чином, можуть обмежити використання в якості «всеракового» тесту, оскільки поки що немає загального біомаркера для всіх видів раку.

Експресія регулятора клітинного циклу pRb2/p130 оцінювалася при нормальних, гіперпластичних та пухлинних ураженнях ендометрія, щоб визначити, чи відіграє білок значну роль у канцерогенезі ендометрію. pRb2/p130 був виявлений у високому ступені в проліферативному ендометрії і при гіперплазії без атипії, але був знижений при секреторному ендометрії, атипової гіперплазії і карциноми [18-19]. Зниження рівня експресії pRb2/p130 в ракових клітинах ендометрія в значній мірі пов'язане зі зниженою ймовірністю відсутності захворювання після лікування і зниженням показників виживання [20]. Крім того, спостерігалася значна втрата експресії p27 від нормального через гіперпластичний ендометрій до аденокарцином ендометрія [21].

Фактори ангіогенезу також були вивчені при раку ендометрія. Естрогеночутливий білок безіменного пальця (Efr) значно знижується при раку ендометрія в порівнянні з нормальним ендометрієм. Основний фактор росту фібробластів (bFGF) має більш високу експресію при раку ендометрія і атипової гіперплазії в порівнянні з нормальним ендометрієм. Фактор росту ендотелію судин (VEGF) показує значне підвищення рівня експресії при раку ендометрія. Це обернено пропорційно виразу pRb2/p130 [10,18,19]. VEGF необхідний на ранніх стадіях росту пухлини, тоді як bFGF, як видається, більше бере участь у прогресуванні пухлини. Така регуляція канцерогенезу ендометрія потенційно може бути використана в якості прогностичного біомаркера [10].

Експресія Ki-67 є широко використовуваним маркером проліферації клітин. У поєднанні з активністю ферменту циклінзалежної кінази 4/6 (CDK4/6SA)

висока експресія CDK4/6SA і висока експресія Ki-67 (>15%) пов'язані з більш коротким виживанням без прогресування захворювання (PFS) і можуть бути використані як самостійний прогностичний фактор у пацієнок з раннім раком ендометрія, які не потребують ад'ювантної терапії відповідно до стандартної класифікації клінічної патології [18,19,22]. Це дослідження також показало, що у пацієнтів з II–IV стадіями високий рівень CDK4/6SA, як видається, має більш сприятливий прогноз і може бути більш чутливим до хіміотерапії. Таким чином, демонстрація відмінностей у підходах, заснованих на таких біомаркерах, може змінити терапевтичні шляхи.

Молекула адгезії клітин активованих лейкоцитів (ALCAM) пов'язана з канцерогенезом багатьох видів раку. Ретроспективне багатоцентрове дослідження оцінювало ALCAM на предмет рецидиву захворювання. Експресія ALCAM мала значну кореляцію з рецидивами у пацієнтів з ранньою стадією захворювання ($p = 0,039$) і з помірно низькодиференційованими пухлинами ($p = 0,007$). У пацієнтів з ранньою стадією захворювання позитивним результатом ALCAM був незалежний прогностичний фактор рецидиву (HR 6,027, $p = 0,015$), а також зниження виживання без хвороби (HR 9,29, $p = 0,008$). Тому він вважається надійним біомаркером для пацієнтів з проміжним ризиком рецидиву [23].

Молекула адгезії клітин L1 (L1CAM) також була запропонована як маркер рецидиву в декількох дослідженнях [24-28]. Хоча експресія L1CAM > 10% при раку ендометрія з низьким ризиком значно пов'язана з підвищеним ризиком рецидиву, експресія > 50% при раку високого ризику значно пов'язана з більш високою частотою віддалених метастазів і меншою виживаністю [24]. Дифузна експресія L1CAM при не ендометріюїдних карциномах може проявляти зв'язок з експресією p53 [24]. Дослідження PORTEC також проаналізувало експресію L1CAM при раку ендометрія I стадії. Спостерігалася значна кореляція з віддаленим рецидивом (HR 5.1), але не з вагінальним рецидивом. Найвищий ризик довгострокового рецидиву був пов'язаний з > 50% позитивних результатів L1CAM. Ці результати були незалежними від інших прогностичних факторів [25]. Спільне дослідження ENITEC також показало, що експресія L1CAM була пов'язана з агресивними ознаками, такими як ураження лімфатичних вузлів, висока злоякісність, гістологія, що не є ендометріюїдною гістологією, LVSI та рецидивом дистального відділу. При ендометріюїдному раку це також призвело до зниження виживаності [26]. Інша група оцінювала рівень L1CAM в зразках крові після вискоблювання і перед операцією. Вони виявили, що підвищені рівні L1CAM в біопсійному матеріалі і плазмі крові були пов'язані з агресивним захворюванням і несприятливим результатом ($p < 0,001$). L1CAM як в кюретажі, так і в плазмі також був незалежним предиктором вузлових метастазів. Це може бути використано для адаптації хірургічного та ад'ювантного лікування [39=27]. Однак ретроспективне дослідження валідації, опубліковане в 2016 році, не виявило, що L1CAM є клінічно значущим маркером поганого прогнозу при ендометріюїдному раку 1 стадії [27].

Подальша валідація необхідна для впровадження CAM в моделі прогнозування ризиків.

Інтерактивний домен 1A (ARID1A), багатий на AT, раніше був ідентифікований як потенційний ген-супресор пухлини з частими мутаціями.

Втрата експресії його білка була показана при раку легких клітин і ендометріюїдних яєчників. Проспективне дослідження 535 первинних видів раку ендометрію [29], показав, що втрата експресії ARID1A була значною мірою пов'язана з ендометріюїдною гістологією (19% випадків) і гістологією зі світлими клітинами (21%) в порівнянні з серозними пухлинами (3%). Ендометріюїдні пухлини також мали значну асоціацію з молодшим віком, пухлинами першого/другого ступеня та диплоїдними раковими клітинами, що свідчить про менш агресивний підтип. Це також було значною мірою пов'язано з глибокою інвазією міометрію, але це не відбилося на якомусь значному зниженні виживання, специфічного для хвороби. Втрата ARID1A також спостерігалася при гіперплазії з атипією, яка може бути маркером розвитку інвазивного раку. Для підтвердження цих висновків необхідні подальші дослідження.

Фосфохістон-НЗ (pH3), мітотичний лічильний біомаркер, співекспресується з survivin (антиапоптотичним маркером); разом їх вираження пов'язане з не ендометріюїдними пухлинами і пухлинами високого ступеня злякисності, а також з високою частотою рецидивів і смертності [30]. Були проведені деякі попередні дослідження на сироваткових білках як біомаркерах раку ендометрію. Одним з таких білків є Dickkopf-1 (DKK-1), який бере участь в ембріональному розвитку. У цьому дослідженні вивчалися сироваткові рівні DKK-1 при раку яєчників, шийки матки та ендометрію. При раку ендометрію виявили більш високий рівень DKK-1 в порівнянні зі здоровими жінками, і це було статистично значущим. Сироваткові рівні 39,5 пг/мл були діагностичною ознакою раку з чутливістю 60,7% і специфічністю 80% при раку ендометрію [31]. На жаль, кількість зразків була невеликою, і з тих пір вони не були підтверджені в більш великому дослідженні.

Було показано, що DJ-1 (частина сімейства C56 пептидази) надмірно експресія при таких видах раку, як меланома, рак підшлункової залози та молочної залози. Він має підвищені рівні в тканинах раку ендометрію, особливо в не ендометріюїдних підтипах (тип 2), що відбивається на рівнях в сироватці [32]. Сироваткові рівні DJ-1 значно вищі при раку ендометрію в порівнянні зі здоровим контролем [33]. Однак поки що це було перевірено тільки на невеликих когортах, і верифікація в більш масштабному дослідженні триває.

На сьогоднішній день найперспективнішим біомаркером сироватки при раку ендометрію є білок придатка яєчка людини 4 (HE4). У декількох дослідженнях HE4 розглядався як діагностичний і прогностичний біомаркер окремо або разом з такими маркерами, як CA-125, CA724 і CA19-9 [34], амілоїд-А сироватки (SA-A) [35] і YKL-40 і DCC-3 [36]. Діагностичні сироваткові рівні коливаються від 50 до 70 пмоль/л при мінімальній чутливості 78% і 100% специфічності навіть на ранній стадії захворювання [37]. Незважаючи на широту досліджень точності діагностичних тестів, мета-аналіз 2014 року виявив брак даних для аналізу його використання в клінічній практиці [38]. З тих пір Carpigione й ін. змогли встановити пороги прогнозування стадії раку ендометрію з чутливістю 80,9-92,5% і специфічністю 96-99,3% в залежності від стадії FIGO [39]. З тих пір Dewan et al. також провели пілотне дослідження, яке показало, що використання порогу HE4 в сироватці крові 69,7 пмоль/л для прогнозування злякисності підвищує чутливість до 86,7% при специфічності 100% [40].

Зовсім недавно рівні HE4 вивчалися для прогнозування рецидиву захворювання. Бреннан й інш. виявили, що рівень знизився після початкового лікування, але знову зріс у 80% пацієток з рецидивом, особливо у тих, хто має рак ендометрія I типу (ендометріодний). Сироваткові рівні HE4 >70 пмоль/л мали чутливість 81%, специфічність 64% і негативне прогностичне значення 90% при оцінці рецидиву захворювання. Однак поки невідомо, чи впливає це на виживання [41]. Ризик рецидиву ендометріальної карциноми ендометрія, заснований на рівнях HE4 в сироватці крові при первинній діагностиці, показав, що більш високої точності можна досягти за допомогою порогового значення 201,3 пмоль/л (чутливість 83%, специфічність 95%, негативне прогностичне значення 95,1%) [42].

Проведені дослідження показали, що у 74% жінок в, яких використовували мікронізований прогестерон для лікування GE без атипії, відбулася гістологічна нормалізація співвідношення стромального та епітеліального компонента, у 18,7% було діагностовано просту неатипову гіперплазію ендометрію (ПНГЕ). У 7,3% жінок було діагностовано комплексну неатипову гіперплазію ендометрію (КНГЕ). До призначення лікування спостерігалася низька експресія PR-A у залозах ендометрію ($P=0,013$) та стромі ($P<0,001$) та висока експресія PR-B у залозах ендометрію ($P=0,001$) при біопсії ендометрію. Жінки із співвідношенням PR-A: PR-B ≤ 1 до лікування мають більш високий ризик рецидиву (71%) порівняно з жінками із співвідношенням PR-A: PR-B >1 (19%; $P<0,001$). За результатами дослідження жінок з відсутністю ефекту від терапії, на відміну від жінок з ефективно проведеною терапією, спостерігалось зниження експресії рецепторів до прогестерону на 65%, що має статистично значущий зв'язок з рецидивом гіперплазії ендометрію [43,44]

Імунна система та імунотерапія роками були в центрі уваги дослідників раку. В рамках нормального менструального циклу ендометрій піддається епізодам регулярного запалення при проліферації і ангиогенезі. Присутня велика кількість лейкоцитів і медіаторів запалення [45]. Показано, що рак ендометрія має більшу інфільтрацію пухлини макрофагами, нейтрофілами, В-клітинами і Т-клітинами в порівнянні з нормальним ендометрієм [46].

Хоча оцінка таких маркерів, як CD4, CD8, CD25, TIL і TAM, може бути корисною для оцінки прогнозу або відповіді на імунотерапію, вони зазвичай не тестуються в клінічній практиці, оскільки інтерпретація результатів часто складна, залежить від пухлини і пацієнта і важко відтворюється [47-50].

Пошук PubMed, Medline та Embase не знайшов даних літератури щодо перевірених імунних біомаркерів на основі крові для скринінгу, діагностики GE або прогнозування раку ендометрія як у загальній популяції, так і в групах високого ризику. Однак такі маркери були вивчені при інших видах раку.

Важко оцінити тканинні маркери без інвазивного тесту і проведення гістологічної діагностики біопсійного матеріалу. В той же час, ідеальний маркер для діагностики і диференціальної діагностики GE і PE повинен знаходитися в крові або сечі, при цьому його експресія безпосередньо повинна мати кореляцію з експресією в тканині, а також з діагнозом і прогнозом захворювання.

Неінвазивний скринінговий маркер для зменшення кількості жінок, які проходять інвазивне діагностичне тестування, необхідний при

диференціальній діагностиці ГЕ і РЕ, а також дуже важливо, щоб було знайдено прогностичний маркер, який може допомогти визначити терміни лікування ГЕ. Скринінговий маркер може використовуватися на загальному популяційному рівні, де позитивний результат визначить необхідність проведення діагностичних тестів. Альтернативою цьому може стати скринінг тільки груп підвищеного ризику, таких як люди з синдромом Лінча і ожирінням. Такі біомаркери повинні бути досить чутливими і специфічними, а також дешевими і неінвазивними, щоб мати широке застосування.

Приводимо приклад того, як існуючі біомаркери раку ендометрія можуть використовуватися в клінічній практиці для жінок з аномальними кровотечами (Рис.1).

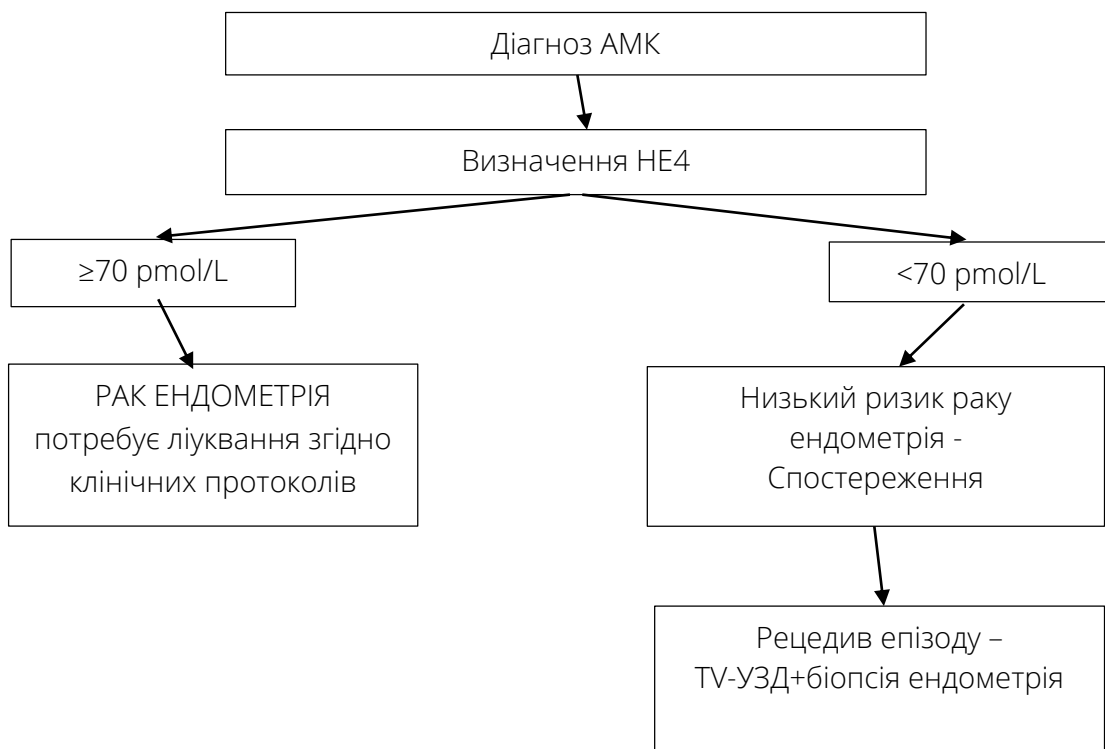


Рис. 1. Приклад використання біомаркера HE4 для диференціальної діагностики раку ендометрія у жінок з АМК

Сироватка HE4 (рис.1) є перспективною як діагностичний та прогностичний біомаркер, але потребує подальшої оцінки в клінічній практиці.

Висновок.

В даний час не існує рутинно використовуваного біомаркера ГЕ та раку ендометрія в діагностичних або прогностичних цілях. Зі зростанням захворюваності на рак ендометрія необхідні подальші дослідження і розробка скринінгового інструменту як для широкої популяції, так і для груп високого ризику. Молекулярні біомаркери, хоча і корисні, але не можуть бути виявлені без доступу до тканин, і тому виникає потреба в інвазивних хірургічних процедурах, які пов'язані з захворюваністю, смертністю та тривожністю пацієнта.

Діагностичні біомаркери можуть бути використані або для диференціальної діагностики або підтвердження наявності раку, або для

допомоги у виявленні підтипу. Вони корисні для планування лікування на основі ступеня захворювання та прогнозу, пов'язаного з кожним біомаркером.

З огляду на створення нових геномних класифікацій раку ендометрія, необхідні подальші дослідження для вивчення імунного мікросередовища пухлини і периферичної крові по відношенню до імунних контрольних точок в цих групах. Використання біомаркерів для керівництва терапевтичними підходами стане наріжним каменем індивідуального лікування ГЕ та раку ендометрія в найближчі десятиліття.

Список використаних джерел:

- [1] Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Management of Endometrial Hyperplasia, Green Top Guideline 67. 2016. Available from: www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg67/
- [2] Jacobs, I., Gentry-Maharaj, A., Burnell, M., Manchanda, R., Singh, N., Sharma, A., Ryan, A., Seif, M. W., Amso, N. N., Turner, G., Brunell, C., Fletcher, G., Rangar, R., Ford, K., Godfrey, K., Lopes, A., Oram, D., Herod, J., Williamson, K., Scott, I., ... Menon, U. (2011). Sensitivity of transvaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal women: a case-control study within the UKTOCS cohort. *The Lancet. Oncology*, 12(1), 38–48. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70268-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70268-0)
- [3] National Cancer Institute Dictionary of Cancer Terms. 2018. Available from: www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/biomarker
- [4] World Health Organization. WHO international programme on chemical safety biomarkers in risk assessment: validity and validations. 2001. Available from: www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc222.htm
- [5] Yin, Y., & Shen, W. H. (2008). PTEN: a new guardian of the genome. *Oncogene*, 27(41), 5443–5453. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.241>
- [6] Boruban, M. C., Altundag, K., Kilic, G. S., & Blankstein, J. (2008). From endometrial hyperplasia to endometrial cancer: insight into the biology and possible medical preventive measures. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 17(2), 133–138. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e32811080ce>
- [7] Abd El-Maqsood, N. M., & El-Gelany, S. (2009). Differential Expression Patterns of PTEN in Cyclic, Hyperplastic and Malignant Endometrium: Its Relation with ER, PR and Clinicopathological Parameters. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, 21(4), 323–331.
- [8] Robbe, E. J., van Kuijk, S. M., de Boed, E. M., Smits, L. J., van der Wurff, A. A., Kruitwagen, R. F., & Pijnenborg, J. M. (2012). Predicting the coexistence of an endometrial adenocarcinoma in the presence of atypical complex hyperplasia: immunohistochemical analysis of endometrial samples. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 22(7), 1264–1272. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31826302a3>
- [9] Giono, L. E., & Manfredi, J. J. (2006). The p53 tumor suppressor participates in multiple cell cycle checkpoints. *Journal of cellular physiology*, 209(1), 13–20. <https://doi.org/10.1002/jcp.20689>
- [10] D'Andrilli, G., Bovicelli, A., Paggi, M. G., & Giordano, A. (2012). New insights in endometrial carcinogenesis. *Journal of cellular physiology*, 227(7), 2842–2846. <https://doi.org/10.1002/jcp.24016>
- [11] Závěský, L., Jandáková, E., Turyna, R., Langmeierová, L., Weinberger, V., Závěská Drábková, L., Hůlková, M., Hořínek, A., Dušková, D., Feyereisl, J., Minář, L., & Kohoutová, M. (2015). Evaluation of Cell-Free Urine microRNAs Expression for the Use in Diagnosis of Ovarian and Endometrial Cancers. A Pilot Study. *Pathology oncology research : POR*, 21(4), 1027–1035. <https://doi.org/10.1007/s12253-015-9914-y>

- [12] Jurcevic, S., Olsson, B., & Klinga-Levan, K. (2014). MicroRNA expression in human endometrial adenocarcinoma. *Cancer cell international*, 14(1), 88. <https://doi.org/10.1186/s12935-014-0088-6>
- [13] He, Z., Xu, H., Meng, Y., & Kuang, Y. (2017). miR-944 acts as a prognostic marker and promotes the tumor progression in endometrial cancer. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 88, 902–910. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.01.117>
- [14] Lu, L., Shen, Y., & Tseng, K. (2016). Oncogenic function of miR-301 to predicts poor prognosis of endometrial cancer. *Int J Clin Exp Med*, 9, 12937–12942.
- [15] Wilczynski, M., Danielska, J., Dzieńiecka, M., Szymanska, B., Wojciechowski, M., & Malinowski, A. (2016). Prognostic and Clinical Significance of miRNA-205 in Endometrioid Endometrial Cancer. *PloS one*, 11(10), e0164687. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164687>
- [16] Wentzensen, N., Bakkum-Gamez, J. N., Killian, J. K., Sampson, J., Guido, R., Glass, A., Adams, L., Luhn, P., Brinton, L. A., Rush, B., d'Ambrosio, L., Gunja, M., Yang, H. P., Garcia-Closas, M., Lacey, J. V., Jr, Lissowska, J., Podratz, K., Meltzer, P., Shridhar, V., & Sherman, M. E. (2014). Discovery and validation of methylation markers for endometrial cancer. *International journal of cancer*, 135(8), 1860–1868. <https://doi.org/10.1002/ijc.28843>
- [17] Han, X., Wang, J., & Sun, Y. (2017). Circulating Tumor DNA as Biomarkers for Cancer Detection. *Genomics, proteomics & bioinformatics*, 15(2), 59–72. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2016.12.004>
- [18] Gromova, O., Potapov, V., Khaskhachykh, D., Finkova, O., Gaponova, O., Kukina, G., & Penner, K. (2021). Epigenetic profile of endometrial proliferation in the different morphotypes of endometrial hyperplasia. *Reproductive Endocrinology*, 57, 68-78.
- [19] Громова, О.Л., Потапов, В.О., Хасхачих, Д.А., Кукіна, Г.О., Гапонова, О.В. & Пеннер, К.В. (2021). Рецепторний статус ендометрію при гіперпластичних процесах у жінок пременопаузального віку. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 1(39), 33-38. DOI: 10.24061/2413-4260.XI.1.39.2021.5
- [20] Susini, T., Baldi, F., Howard, C. M., Baldi, A., Taddei, G., Massi, D., Rapi, S., Savino, L., Massi, G., & Giordano, A. (1998). Expression of the retinoblastoma-related gene Rb2/p130 correlates with clinical outcome in endometrial cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 16(3), 1085–1093. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.3.1085>
- [21] Masciullo, V., Amadio, G., Lo Russo, D., Raimondo, I., Giordano, A., & Scambia, G. (2010). Controversies in the management of endometrial cancer. *Obstetrics and gynecology international*, 2010, 638165. <https://doi.org/10.1155/2010/638165>
- [22] Ikeda, Y., Oda, K., Ishihara, H., Wada-Hiraike, O., Miyasaka, A., Kashiyama, T., Inaba, K., Fukuda, T., Sone, K., Matsumoto, Y., Arimoto, T., Maeda, D., Ikemura, M., Fukayama, M., Kawana, K., Yano, T., Aoki, D., Osuga, Y., & Fujii, T. (2015). Prognostic importance of CDK4/6-specific activity as a predictive marker for recurrence in patients with endometrial cancer, with or without adjuvant chemotherapy. *British journal of cancer*, 113(10), 1477–1483. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.369>
- [23] Devis, L., Moiola, C. P., Masia, N., Martinez-Garcia, E., Santacana, M., Stirbat, T. V., Brochard-Wyart, F., García, Á., Alameda, F., Cabrera, S., Palacios, J., Moreno-Bueno, G., Abal, M., Thomas, W., Dufour, S., Matias-Guiu, X., Santamaria, A., Reventos, J., Gil-Moreno, A., & Colas, E. (2017). Activated leukocyte cell adhesion molecule (ALCAM) is a marker of recurrence and promotes cell migration, invasion, and metastasis in early-stage endometrioid endometrial cancer. *The Journal of pathology*, 241(4), 475–487. <https://doi.org/10.1002/path.4851>
- [24] Van Gool, I. C., Stelloo, E., Nout, R. A., Nijman, H. W., Edmondson, R. J., Church, D. N., MacKay, H. J., Leary, A., Powell, M. E., Mileskin, L., Creutzberg, C. L., Smit, V. T., & Bosse, T. (2016). Prognostic significance of L1CAM expression and its association with mutant p53 expression in high-risk endometrial cancer. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 29(2), 174–181. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.147>

- [25] Bosse, T., Nout, R. A., Stelloo, E., Dreef, E., Nijman, H. W., Jürgenliemk-Schulz, I. M., Jobsen, J. J., Creutzberg, C. L., & Smit, V. T. (2014). L1 cell adhesion molecule is a strong predictor for distant recurrence and overall survival in early stage endometrial cancer: pooled PORTEC trial results. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 50(15), 2602–2610. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.07.014>
- [26] Tangen, I. L., Kopperud, R. K., Visser, N. C., Staff, A. C., Tingulstad, S., Marcickiewicz, J., Amant, F., Bjørge, L., Pijnenborg, J. M., Salvesen, H. B., Werner, H. M., Trovik, J., & Krakstad, C. (2017). Expression of L1CAM in curettage or high L1CAM level in preoperative blood samples predicts lymph node metastases and poor outcome in endometrial cancer patients. *British journal of cancer*, 117(6), 840–847. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.235>
- [27] Smogeli, E., Davidson, B., Cvancarova, M., Holth, A., Katz, B., Risberg, B., Kristensen, G., & Lindemann, K. (2016). L1CAM as a prognostic marker in stage I endometrial cancer: a validation study. *BMC cancer*, 16, 596. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2631-4>
- [28] van der Putten, L. J., Visser, N. C., van de Vijver, K., Santacana, M., Bronsert, P., Bulten, J., Hirschfeld, M., Colas, E., Gil-Moreno, A., Garcia, A., Mancebo, G., Alameda, F., Trovik, J., Kopperud, R. K., Huvila, J., Schrauwen, S., Koskas, M., Walker, F., Weinberger, V., Minar, L., ... Pijnenborg, J. M. (2016). L1CAM expression in endometrial carcinomas: an ENITEC collaboration study. *British journal of cancer*, 115(6), 716–724. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.235>
- [29] Werner, H. M., Berg, A., Wik, E., Birkeland, E., Krakstad, C., Kusonmano, K., Petersen, K., Kalland, K. H., Oyan, A. M., Akslén, L. A., Trovik, J., & Salvesen, H. B. (2013). ARID1A loss is prevalent in endometrial hyperplasia with atypia and low-grade endometrioid carcinomas. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 26(3), 428–434. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.174>
- [30] Brunner, A., Riss, P., Heinze, G., & Brustmann, H. (2012). pHH3 and survivin are co-expressed in high-risk endometrial cancer and are prognostic relevant. *British journal of cancer*, 107(1), 84–90. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.198>
- [31] Jiang, T., Wang, S., Huang, L., & Zhang, S. (2009). Clinical significance of serum DKK-1 in patients with gynecological cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 19(7), 1177–1181. <https://doi.org/10.1111/IGC.0b013e31819d8b2d>
- [32] Di Cello, A., Di Sanzo, M., Perrone, F. M., Santamaria, G., Rania, E., Angotti, E., Venturella, R., Mancuso, S., Zullo, F., Cuda, G., & Costanzo, F. (2017). DJ-1 is a reliable serum biomarker for discriminating high-risk endometrial cancer. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 39(6), 1010428317705746. <https://doi.org/10.1177/1010428317705746>
- [33] Benati, M., Montagnana, M., Danese, E., Paviati, E., Giudici, S., Ruzzenente, O., Franchi, M., & Lippi, G. (2018). The clinical significance of DJ-1 and HE4 in patients with endometrial cancer. *Journal of clinical laboratory analysis*, 32(1), e22223. <https://doi.org/10.1002/jcla.22223>
- [34] Bian, J., Sun, X., Li, B., & Ming, L. (2017). Clinical Significance of Serum HE4, CA125, CA724, and CA19-9 in Patients With Endometrial Cancer. *Technology in cancer research & treatment*, 16(4), 435–439. <https://doi.org/10.1177/1533034616666644>
- [35] Omer, B., Genc, S., Takmaz, O., Dirican, A., Kusku-Kiraz, Z., Berkman, S., & Gurdol, F. (2013). The diagnostic role of human epididymis protein 4 and serum amyloid-A in early-stage endometrial cancer patients. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 34(5), 2645–2650. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-0814-z>
- [36] Kemik, P., Saatli, B., Yıldırım, N., Kemik, V. D., Deveci, B., Terek, M. C., Koçtürk, S., Koyuncuoğlu, M., & Saygılı, U. (2016). Diagnostic and prognostic values of preoperative serum levels of YKL-40, HE-4 and DKK-3 in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*, 140(1), 64–69. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.11.020>

- [37] Angioli, R., Miranda, A., Aloisi, A., Montera, R., Capriglione, S., De Cicco Nardone, C., Terranova, C., & Plotti, F. (2014). A critical review on HE4 performance in endometrial cancer: where are we now?. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 35(2), 881–887. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-1190-4>
- [38] Bie, Y., & Zhang, Z. (2014). Diagnostic value of serum HE4 in endometrial cancer: a meta-analysis. *World journal of surgical oncology*, 12, 169. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-169>
- [39] Capriglione, S., Plotti, F., Miranda, A., Ricciardi, R., Scaletta, G., Aloisi, A., Guzzo, F., Montera, R., & Angioli, R. (2015). Utility of tumor marker HE4 as prognostic factor in endometrial cancer: a single-center controlled study. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 36(6), 4151–4156. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3049-3>
- [40] Dewan, R., Dewan, A., Hare, S., Bhardwaj, M., & Mehrotra, K. (2017). Diagnostic Performance of Serum Human Epididymis Protein 4 in Endometrial Carcinoma: A Pilot Study. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 11(7), XC01–XC05. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/28926.10285>
- [41] Brennan, D. J., Hackethal, A., Mann, K. P., Mutz-Dehbalaie, I., Fiegl, H., Marth, C., & Obermair, A. (2015). Serum HE4 detects recurrent endometrial cancer in patients undergoing routine clinical surveillance. *BMC cancer*, 15, 33. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1028-0>
- [42] Angioli, R., Capriglione, S., Scaletta, G., Aloisi, A., Miranda, A., De Cicco Nardone, C., Terranova, C., & Plotti, F. (2016). The role of HE4 in endometrial cancer recurrence: how to choose the optimal follow-up program. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 37(4), 4973–4978. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4324-z>
- [43] Хасхачих, Д.А., Потапов, В.О., Кукіна, Г.О., & Гапонова, О.В. (2020). Значення експресії рецепторів прогестерона (PR-A і PR-B) як предикторів рецидиву гіперплазії ендометрію після терапії з використанням прогестинів. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, 2(46), 71-75. DOI: 10.35278/2664-0767.2(46).2018.173609
- [44] Backes, F. J., Walker, C. J., Goodfellow, P. J., Hade, E. M., Agarwal, G., Mutch, D., Cohn, D. E., & Suarez, A. A. (2016). Estrogen receptor-alpha as a predictive biomarker in endometrioid endometrial cancer. *Gynecologic oncology*, 141(2), 312–317. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.03.006>
- [45] Wallace, A. E., Gibson, D. A., Saunders, P. T., & Jabbour, H. N. (2010). Inflammatory events in endometrial adenocarcinoma. *The Journal of endocrinology*, 206(2), 141–157. <https://doi.org/10.1677/JOE-10-0072>
- [46] Ribatti, D., Nico, B., Finato, N., & Crivellato, E. (2011). Tryptase-positive mast cells and CD8-positive T cells in human endometrial cancer. *Pathology international*, 61(7), 442–444. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2011.02680.x>
- [47] Pascual-García, M., Bértolo, C., Nieto, J. C., Serrat, N., Espinosa, Í., D'Angelo, E., Muñoz, R., Rovira, R., Vidal, S., & Prat, J. (2016). CD8 down-regulation on cytotoxic T lymphocytes of patients with endometrioid endometrial carcinomas. *Human pathology*, 56, 180–188. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2016.05.025>
- [48] Chang, W. C., Li, C. H., Huang, S. C., Chang, D. Y., Chou, L. Y., & Sheu, B. C. (2010). Clinical significance of regulatory T cells and CD8+ effector populations in patients with human endometrial carcinoma. *Cancer*, 116(24), 5777–5788. <https://doi.org/10.1002/cncr.25371>
- [49] Longoria, T. C., & Eskander, R. N. (2015). Immunotherapy in endometrial cancer - an evolving therapeutic paradigm. *Gynecologic oncology research and practice*, 2, 11. <https://doi.org/10.1186/s40661-015-0020-3>
- [50] Čermáková, P., Melichar, B., Tomšová, M., Zoul, Z., Kalábová, H., Spaček, J., & Doležel, M. (2014). Prognostic significance of CD3+ tumor-infiltrating lymphocytes in patients with endometrial carcinoma. *Anticancer research*, 34(10), 5555–5561.