

Zaburzenia ekspresji genów w raku endometrium jako cel terapii

Disturbance of gene expression in endometrial cancer as therapy aim

Grosman-Dziewiszek Patrycja¹, Dziegiel Piotr^{1,2,3}, Zabel Maciej^{1,3}

¹ Katedra i Zakład Histologii i Embriologii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Polska

² Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu, Polska

³ Katedra i Zakład Histologii i Embriologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

Streszczenie

Rak endometrium jest najczęściej występującym nowotworem narządów płciowych u kobiet w krajach rozwiniętych. Na podstawie charakterystyki molekularnej i kliniczno-patologicznej wyróżniamy dwa typy raka endometrium: typ I (estrogenozależny) i typ II (estrogenoniezależny).

W pracy przedstawiono najczęstsze mutacje prowadzące do rozwoju raka endometrium, takie jak utrata PTEN (Phosphatase and TEnsin Homolog), nadekspresja genu Cykloosygenazy 2, VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) i protoonkogenu ErbB-2 (HER2) oraz nowe strategie leczenia tej choroby, opierające się na lekach o ściśle ukierunkowanym i specyficznym mechanizmie działania. Leki te dają duże nadzieje w leczeniu zaawansowanych nowotworów z przerzutami, szczególnie w połączeniu z chemioterapią. Poznanie patomechanizmów raka endometrium oraz odpowiedni dobór pacjentów, poprzedzony testami stwierdzającymi zmiany ekspresji danych genów może znacząco zwiększyć skuteczność leczenia.

W niniejszej pracy omówiono dotychczasowe publikacje na temat badań klinicznych nad nowymi lekami stosowanymi w monoterapii i terapii skojarzonej w raku endometrium.

Słowa kluczowe: **rak endometrium / monoterapia / terapia skojarzona / gen zaburzenia / ekspresja /**

Adres korespondencyjny:

Patrycja Grosman-Dziewiszek
Katedra i Zakład Histologii i Embriologii
Polska, 50-368 Wrocław, ul. Chatubińskiego 6a
tel. 71 7841680; fax. 71 7840082
e-mail: patrycja@hist.am.wroc.pl

Otrzymano: 10.12.2010
Zaakceptowano do druku: 30.03.2011

Summary

Endometrial carcinoma is the most common gynecological cancer in women in developed countries. Two types of endometrial cancer, type I (estrogen-related) and type II (estrogen-unrelated), may be distinguished on the basis of molecular and clinicopathological characteristics.

The article presents the most common mutations leading to the development of endometrial carcinomas such as PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog), overexpression of COX-2 gene, VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), ErbB-2 (HER2) proto-oncogene. Also, new strategies of treatment of this disease, based on directed drugs with specific mechanism of drug action, have been described. Those drugs offer considerable hope in treating advanced stages of metastatic cancers, particularly combined with chemotherapy. Knowledge of pathomechanisms of endometrial cancer, together with proper selection of patients, preceded by tests which determine changes of gene expressions, may significantly improve the efficiency of the treatment.

The authors present available publications on the subject of clinical research regarding new drugs used in monotherapy and combined therapy of endometrial carcinoma.

**Key words: endometrial cancer / monotherapy / combined therapy /
/ gene expression / chemotherapy /**

Rak *endometrium* zajmuje 6 miejsce wśród zachorowań na wszystkie nowotwory złośliwe u kobiet na świecie i drugie, po raku szyjki macicy, wśród nowotworów narządów płciowych [1]. W Polsce jest na drugim miejscu, po raku sutka, spośród wszystkich zachorowań na nowotwory u kobiet i najczęściej występującym nowotworem narządów płciowych [2]. Największą liczbę zachorowań na raka *endometrium* odnotowuje się u kobiet w krajach rozwiniętych. Można się, zatem spodziewać, że w Polsce, wraz z rozwojem gospodarczym i starzeniem się społeczeństwa, ilość zachorowań będzie wzrastać [3, 4].

U większości kobiet czynnikiem predestynującym do rozwoju raka trzonu macicy jest ekspozycja na estrogeny niezrównoważona działaniem progesteronu. Taka sytuacja ma miejsce u pacjentek otyłych (w komórkach podporowych tkanki tłuszczowej produkowany jest estron), nieplodnych, z zespołem policystycznych jajników (cykle bezowulacyjne, brak progesteronu w II fazie cyklu), późny wiek menopauzy i wczesny *menarche* (długi okres fizjologicznej ekspozycji na estrogeny). Także u kobiet leczonych tamoksifenem (działa na *endometrium* estrogenie) obserwuje się zwiększone ryzyko zachorowania. W rodzinach z zespołem Lynch II i MSH6 rak *endometrium* stanowi najczęściej występujący nowotwór u kobiet [3, 5, 6, 7, 8].

Czynniki zmniejszającymi ryzyko wystąpienia raka *endometrium* są liczne ciążę, palenie papierosów (szybciej występuje menopauza) i picie alkoholu (poprzez wpływ na wytwarzanie i metabolizm estrogenów), a także systematyczna aktywność fizyczna, która zapobiega otyłości [6, 7].

Na podstawie charakterystyki kliniczno-patologicznej oraz molekularnej, wyróżniamy dwa typy raka *endometrium* [9]. 80% przypadków stanowi typ I – rak estrogenozależny, który jest poprzedzony najczęściej rozrostami atypowymi *endometrium* i tkanka nowotworowa wykazuje ekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych [3, 10].

Ten typ raka błony śluzowej macicy dotyczy kobiet o określonym fenotypie. Są one otyłe, z nadciśnieniem i cukrzycą typu II. Raka rozpoznajemy zwykle u kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym [9]. Diagnozowany jest najczęściej w I stopniu klinicznego zaawansowania według FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) a rokowanie jest dobre, ponad 90% chorych przeżywa 5 lat.

Leczenie polega na wykonaniu zabiegu operacyjnego oraz w zależności od stopnia zaawansowania – stosowaniu radioterapii. W leczeniu nawrotów podaje się gestageny. W tkance nowotworu występują mutacje w genach *K-ras*, inaktywacja genu supresorowego *PTEN* i obserwuje się niestabilność mikrosatelitarną, spowodowaną metylacją promotora genu *MLH1*.

W zaawansowanych nowotworach występują mutacje w genach β -kateniny i *P53* [9, 11, 12,]. Typ II raka *endometrium* powstaje niezależnie od hiperstymulacji estrogennej i występuje znacznie rzadziej (ok. 10%) [3]. Rozwija się z atroficznego *endometrium*, nie jest poprzedzony patologicznymi rozrostami i dotyczy głównie kobiet po menopauzie. Jego biologia jest podobna do surowiczego raka jajnika. Jest rozpoznawany później, w wyższym stopniu klinicznego zaawansowania niż typ I, a rokowanie jest znacznie gorsze [13]. Ten typ nowotworu związany jest z mutacją w genie *P53*, obserwuje się amplifikację genu *HER2/neu* oraz inaktywacją genu *P16*. Zwykle nie ma ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowego [12]. Ten typ raka *endometrium* wymaga leczenia operacyjnego i podobnie jak w raku jajnika stosuje się uzupełniającą chemioterapię. Część raków *endometrium* stanowią nowotwory mieszane, które mają cechy typu I i II [9].

W raku *endometrium* czynnikami prognostycznymi są stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji FIGO, typ histologiczny raka, stopień zróżnicowania histopatologicznego nowotworu (*grading*) oraz obecność receptorów estrogenowych i progesteronowych [3, 6].

Od kilku lat na całym świecie prowadzone są badania w celu poszukiwania nowych i pewnych czynników prognostycznych i rokowniczych różnych nowotworów. Prowadzi się głównie badania molekularne, których celem jest poznanie mechanizmów karcinogenezy. Badania genomów, transkryptomyczne i proteomiczne pozwalają nie tylko prześledzić, na razie fragmenty szlaków molekularnych prowadzących do rozwoju raka, ale także okazały się niezwykle przydatne w konstruowaniu nowych leków do terapii celowanych (*target therapy*). W raku *endometrium* nieprawidłowa ekspresja pewnych genów np. protoonkogenów lub genów supresorowych może również być czynnikiem rokowniczym [6]. Wiedza z badań molekularnych może zostać także wykorzystana do skonstruowania leków o ściśle ukierunkowanych mechanizmach działających na określone szlaki metaboliczne komórek nowotworowych, czyli do terapii celowanych.

Mutacje genu supresorowego PTEN i znaczenie kliniczne w raku endometrium

Gen *PTEN* koduje białko supresorowe (fosfotydyloinozytol 3,4,5-trifosforan fosfatazy) regulujące aktywność szlaku kinazy 3-fosfotydyloinozytolu (PI3-K)/Akt, pośredniczącego w transdukcji sygnałów dotyczących wzrostu i przeżycia komórki. Produkt genu *PTEN* działa hamująco na szlak PI3-K/Akt, powodując zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G1 oraz proapoptycznie [14, 15, 16]. Inaktywacja białka PTEN spowodowana jest najczęściej poprzez mutacje obu alleli genu, co w konsekwencji prowadzi do utraty funkcji, pełnionych przez to białko [15]. Do mutacji tych dochodzi najczęściej w typie II raka endometrium [17]. Jest to jedno z najczęściej występujących (30-60%) zaburzeń molekularnych w raku endometrium [16]. Utrata funkcji PTEN wraz z nie zrównoważoną stymulacją estrogenową w typie I raka endometrium znacznie zwiększają ryzyko wystąpienia nowotworu. Wykrycie zaburzeń ekspresji białka PTEN może mieć zatem duże znaczenie prognostyczne [18].

Istnieją doniesienia o związku pomiędzy mutacją *PTEN* a aktywacją receptorów estrogenowych. Dzieje się tak w wyniku aktywacji kinazy białkowej B, zwanej białkiem Akt i w konsekwencji fosforylacji receptora estrogenowego α , co prowadzi do aktywacji transkrypcji wielu genów i proliferacji komórek. Wykazano, że obniżenie ekspresji receptorów estrogenowych zmniejsza ryzyko rozwoju nowotworu w przypadku utraty ekspresji *PTEN* [19]. Poznano także niezależne od Akt szlaki prowadzące do rozwoju nowotworu. PTEN oddziałuje bezpośrednio z białkiem p53 powodując wzrost jego stabilności i aktywności transkrypcyjnej, a także reguluje punkty kontrolne cyklu komórkowego poprzez interakcje z cykliną D, zwiększa adhezję i migrację komórek [20].

Ekspresja *PTEN* może również wiązać się z przewidywaniem odpowiedzi na chemioterapię. Trastuzumab, łącząc się z receptorem HER2 powoduje aktywację białka PTEN, co w konsekwencji prowadzi do zahamowania szlaku PI3-k/Akt i apoptozy. Działanie to jest niezależne od działania przeciwnowotworowego polegającego na blokowaniu receptora HER2. Oporność HER2-dodatnich komórek nowotworowych na trastuzumab może być spowodowana brakiem ekspresji białka PTEN [21].

Ponadto utrata ekspresji *PTEN* koreluje ze zwiększoną aktywnością kinazy białkowej mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*), co z kolei może zwiększyć wrażliwość komórek nowotworowych na inhibitory mTOR takie jak temsirolimus. Wyniki uzyskane w fazie II badań klinicznych nad inhibitorami mTOR, takimi jak temsirolimus, everolimus i deforolimus w zaawansowanym raku endometrium z nawrotami lub przerzutami są obiecujące. Ponadto sugerują one, że skuteczność chemioterapii połączeniu z inhibitorami mTOR może być dużo większa niż samej chemioterapii, a inhibitory mTOR mogą brać udział w przełamywaniu oporności na cytostatyki [22, 23, 24].

W badaniach klinicznych odpowiedź na leczenie temsirolimusem zaobserwowano u 31% pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium z przerzutami, a skuteczność była niezależna od statusu *PTEN* [25]. Z kolei w II fazie badań everolimus podany doustnie w dawce dobowej 10 mg u 43% pacjentek hamował progresję choroby, nie wykazano natomiast remisji nowotworu [26]. Deforolimus (AP23573) badany był tylko u pacjentek z mutacją genu *PTEN*. Częściową odpowiedź zaobserwowano u 7% pacjentek, natomiast brak progresji u 26% [27].

Receptor HER2

Receptor HER2 należy do rodziny receptorów naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Produktem protoonkogenu *ErbB-2* (*HER2*) jest transbłonowa glikoproteina p185 (receptor HER2) o funkcji receptora kinazy tyrozynowej. Przyłączenie liganda do domeny zewnątrzkomórkowej receptora na powierzchni komórki powoduje jej stymulację mitogenną [28].

Nadekspresja receptora HER2 pojawia się w wielu nowotworach, takich jak rak piersi, płuc, jajnika. Wykazano, że amplifikacja genu *HER2* koreluje ze szczególną złośliwością niektórych nowotworów pochodzenia nabłonkowego. Dotyczy także ok. 10-30% wszystkich przypadków raka endometrium [29]. Związana jest głównie z typem II nowotworu i ma najprawdopodobniej duże znaczenie kliniczne, bowiem stwierdzono korelację pomiędzy nadekspresją HER2 a całkowitym przeżyciem chorych [30]. Rola HER2 w procesie powstawania raka endometrium nie jest jeszcze w pełni poznana, dotyczy raczej wczesnych etapów powstawania guza, ma także wpływ na powstawanie przerzutów [29, 31]. HER2 typowany jest jako marker prognostyczny, a jego nadekspresja świadczy o gorszym rokowaniu w raku endometrium.

Receptor HER2 jest celem terapii trastuzumabem (Herceptin) – przeciwciałem anty HER2. W randomizowanym badaniu klinicznym II fazy GOG 160 (*Gynecologic Oncology Group*) trastuzumabem leczone były pacjentki z rozpoznaną nadekspresją *HER2/neu* metodą hybrydyzacji in situ (FISH), u których występowały przerzuty lub nawrót choroby. Spośród 34 pacjentek biorących udział w badaniu stabilizację choroby po leczeniu trastuzumabem zaobserwowano u 12 [32]. Trwają także badania na liniach komórkowych nad terapią genową antysensownym RNA mającym na celu supresję mRNA dla HER2 i zablokowanie w ten sposób syntezy białka [33].

Rola cyklooksygenazy 2 w rozwoju raka endometrium

Cyklooksygenaza jest enzymem na szlaku przemian kwasu arachidonowego do prostaglandyn, prostacyklin i trombokasanów. Istnieją dwie izoformy tego enzymu – cyklooksygenaza 1 (COX-1), która ulega konstytutywnej ekspresji oraz COX-2, której ekspresja stymulowana jest m.in. przez czynniki wzrostu (np. VEGF), cytokiny, onkogeny (np. *HER2*) i karcynogeny. W wyniku nadekspresji COX-2 dochodzi do zahamowania procesów apoptozy poprzez wzrost aktywności białka antyapoptotycznego Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*) oraz poprzez aktywację szlaku (PI3-K)/Akt. COX-2, poprzez produkcję prostaglandyn wpływa na takie czynniki sprzyjające rozwojowi nowotworu jak: angiogeneza, hamowanie apoptozy i inhibicja układu immunologicznego, pobudzenie proliferacji komórek, a poprzez aktywację metaloproteinaz macierzy MMP-2 i MMP-9 zwiększa naciekanie guza i zdolność do tworzenia przerzutów [25, 29].

Znana jest rola COX-2 w procesie rozwoju raka jelita grubego, żołądka, przełyku, prostaty, płuc i jajnika [29]. W raku endometrium stwierdzono nadekspresję *COX-2*, korelującą z takimi czynnikami jak stopień złośliwości G, stopień wg klasyfikacji FIGO, naciekanie guza [34]. Na ekspresję *COX-2* może także wpływać opisany wcześniej szlak PI3K/Akt i w ten sposób także uczestniczyć w procesie rozwoju nowotworu [35]. Pomimo zmienności poziomu *COX-2* w zależności od fazy cyklu, poziom enzymu w raku endometrium był znacznie wyższy niż

w jakiegokolwiek fazie zdrowego *endometrium* [34]. Ponadto poziom ekspresji COX-2 w raku *endometrium* wiąże się z gorszym rokowaniem i większą histologiczną złośliwością nowotworu [36]. Zwiększona ekspresja COX-2 w raku *endometrium* może też wiązać się ze stymulacją ekspresji poprzez leptyny, co ma związek z otyłością [37]. COX-2 poprzez syntezę prostaglandyn reguluje ekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych [38]. Istnieje także korelacja pomiędzy ekspresją genu kodującego białko COX-2 a ekspresją genów dla metaloproteinaz MMP-2 i MMP-9 [39].

W badaniach prospektywnych, dotyczących związku ryzyka raka *endometrium* z przyjmowaniem aspiryny i niesterydowych leków przeciwzapalnych nie stwierdzono takiej zależności. Przyjmowanie aspiryny może prawdopodobnie obniżyć ryzyko raka *endometrium* u kobiet otyłych, po menopauzie, a także niestosujących hormonalnej terapii zastępczej [37]. Innym związkiem hamującym COX-2 jest melatonina, która w fizjologicznym stężeniu 1 nM obniżała aktywność COX-2 w hodowli komórek raka piersi MCF-7 [41].

Nadekspresja COX-2, wiąże się z utratą ekspresji *PTEN*. Mutacja *PTEN*, poprzez Akt i jądrowy czynnik transkrypcyjny NF- κ B (*Nuclear Factor kappa B*) prowadzi do zwiększenia ekspresji COX-2 w komórkach raka *endometrium* [42].

Angiogeneza i VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) w raku *endometrium*

Angiogeneza jest procesem kluczowym w rozwoju nowotworu i tworzeniu przerzutów. Naczyniowy śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF) reguluje zarówno prawidłową, jak i patologiczną angiogenezę. Dla komórek śródbłonka naczyń tętniczych, żylnych i chłonnych VEGF jest silnym czynnikiem mitogennym, ponadto powoduje wzrost przepuszczalności naczyń, pobudza odkładanie fibryny oraz migrację makrofagów, fibroblastów i komórek śródbłonkowych, co w konsekwencji prowadzi do powstania unaczynienia w obrębie guza [43, 44]. Inhibicja VEGF cofa nowopowstałe i normalizuje pozostałe unaczynienie guza hamując w ten sposób wzrost nowotworu [45].

W wielu nowotworach, w tym raku *endometrium*, VEGF może mieć znaczenie prognostyczne [29]. Ekspresja VEGF w raku *endometrium* związana jest z gorszym rokowaniem i przerzutami [23]. Intensywnie dodatnią ekspresję VEGF zaobserwowano w 42% przypadków raka *endometrium*. Stwierdzono także statystycznie krótszy czas przeżycia u pacjentek z nadekspresją VEGF [46]. Angiogeneza regulowana jest przez hormony steroidowe: estrogen hamuje, a progesteron stymuluje angiogenezę w niezmiennym nowotworowo *endometrium*. W raku *endometrium* progesteron kontroluje ekspresję genów odpowiedzialnych za wzrost i agresywność komórek, obniża poziom ekspresji *VEGF*. Estrogen natomiast stymuluje ekspresję *VEGF*. Oba hormony mają wpływ na regulację transkrypcji *VEGF* [31].

Obecnie trwają badania nad zastosowaniem monoklonalnego przeciwciała anti-VEGF – bevacizumabu w celu inhibicji angiogenezy w raku *endometrium* (GOG 229E), także w połączeniu z chemioterapią np. cyklofosfamidem [23, 31].

Wyniki II fazy badań klinicznych są obiecujące – bevacizumab wykazywał skuteczność w ponad 15% przypadków zaawansowanego raka *endometrium* z przerzutami, po 1 lub 2 cyklach chemioterapii, a w ponad 35% powodował remisję choroby przez około 6 miesięcy [23].

Innym inhibitorem angiogenezy jest sunitinib, inhibitor kinazy tyrozynowej receptorów VEGF. W II fazie badań klinicznych w grupie 16 pacjentek, pomimo dobrej skuteczności terapii, ze względu na działania niepożądane, konieczne było obniżenie dawki u 11 pacjentek. Obecnie trwają kolejne badania nad skutecznością i bezpieczeństwem terapii sunitinibem na większej grupie badanych [31].

Testowany obecnie w II fazie badań klinicznych cediranib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla VEGF. Trwają także badania nad zastosowaniem cediranibu w skojarzeniu z temsirolimusem [42].

Podsumowanie

Terapia celowana obecnie daje możliwość przedłużania życia u pacjentek z zaawansowanym rakiem *endometrium* z przerzutami, u których ani radioterapia, ani chemioterapia nie okazała się skuteczna. Być może dzięki dalszym badaniom klinicznym oraz coraz lepszej diagnostyce, w tym molekularnej, będzie możliwe jej zastosowanie na wcześniejszym etapie choroby.

Wiele badań skupia się obecnie na możliwości przełamania oporności na cytostatyki i poprawy skuteczności chemioterapii poprzez skojarzenie z terapią celowaną. W badaniach nad rakiem *endometrium* bardzo obiecujące wyniki daje terapia temsirolimusem, zwłaszcza w skojarzeniu z chemioterapią oraz bevacizumabem razem z cyklofosfamidem.

Terapia celowana powoduje jednak istotne ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, poprzez blokowanie receptorów z aktywnością kinazy tyrozynowej, zwłaszcza w połączeniu z chemioterapią. Stosowanie inhibitorów neoangiogenezy przyczynia się do powstania nadciśnienia tętniczego, bezobjawowej niewydolności mięśnia sercowego, powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz ostrych zespołów wieńcowych. Przeciwciała monoklonalne anti-HER2, takie jak trastuzumab, blokują receptor chroniący mięsień sercowy przed działaniem czynników uszkadzających. Przeprowadzone badania kliniczne wskazują jednak, iż korzyści wynikające ze stosowania terapii celowanych są istotnie wyższe niż ryzyko powikłań kardiologicznych [46].

Dokładne poznanie mechanizmów biologii nowotworu *endometrium* oraz czynników pozwalających przewidzieć odpowiedź na leczenie znacznie poprawi skuteczność terapii i spowoduje obniżenie kosztów leczenia.

Piśmiennictwo

1. Ferlay J, Shin H, Bray F, [et al.]. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900>
2. Krajowy Rejestr Nowotworów. Współczynniki standaryzowane dla zachorowań w podziale na rozpoznania. 2008. http://85.128.14.124/km/std_zach/default.asp
3. Amant F, Moerman P, Neven P, [et al.]. Endometrial cancer. *Lancet*. 2005, 366, 491-505.
4. Korczyński J, Gottwald L, Góra E, Bieńkiewicz A. Rak trzonu macicy u kobiet po 65. Roku życia. Analiza kliniczna i patomorfologiczna. *Przegląd Menopauzalny*. 2006, 4, 213-217.
5. Catalano S, Giordano C, Rizza P, [et al.]. Evidence that leptin through STAT and CREB signaling enhances cyclin D1 expression and promotes human endometrial cancer proliferation. *J Cell Physiol*. 2009, 218, 490-500.
6. Klemba A, Kukwa W, Bartnik E, [i wsp.]. Biologia molekularna i diagnostyka raka endometrium. *Post Hig Med Dosw*. 2008, 62, 420-432.
7. Gabryś M. Epidemiologia i etiopatogeneza raka błony śluzowej trzonu macicy. W: Ginekologia Onkologiczna. Red. Markowska J., Wrocław: Elsevier Urban & Partner. 2006, Tom II, 683-692.
8. Engelsen I, Akslen L, Salvesen H. Biologic markers in endometrial cancer treatment. *APMIS*. 2009, 117, 693-707.
9. Doll A, Abal M, Rigau M, [et al.]. Novel molecular profiles of endometrial cancer - new light through old windows. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008, 108, 221-229.
10. Kaźmierczak W. Rak endometrium – aspekty hormonalne. *Ginekologia Praktyczna*. 2004, 12, 13-16.

Zaburzenia ekspresji genów w raku endometrium jako cel terapii.

11. Guirguis A, Elishaev E, Oh S, [et al.]. Use of gene expression profiles to stage concurrent endometrial tumors of the endometrium and ovary. *Gynecol Oncol.* 2008, 108, 370-376.
12. Zorn K, Bonome T, Gangji L, [et al.]. Gene expression profiles of serous, endometrioid, and clear cell subtypes of ovarian and endometrial cancer. *Clin Cancer Res.* 2005, 11, 6422-6430.
13. Horn LC, Meinel A, Handzel R, Eimerkel J. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. an update. *Ann Diagn Pathol.* 2007, 11, 297-311.
14. Kounelis S, Kapranos N, Kouri E, [et al.]. Immunohistochemical profile of endometrial adenocarcinoma: a study of 61 cases and review of the literature. *Mod Pathol.* 2000, 13, 379-388.
15. Zagouri F, Bozas G, Kafantari E, [et al.]. Endometrial cancer: what is new in adjuvant and molecular targeted therapy? *Obstet Gynecol Int.* 2010, 2010, 74959.
16. Zhou C, Bae-Jump V, Whang Y, [et al.]. The PTEN tumor suppressor inhibits telomerase activity in endometrial cancer cells by decreasing hTERT mRNA levels. *Gynecol Oncol.* 2006, 101, 305-310.
17. Kapucuoglu N, Aktepe F, Kaya H, [et al.]. Immunohistochemical expression of PTEN in normal, hyperplastic and malignant endometrium and its correlation with hormone receptors, bcl-2, bax, and apoptotic index. *Pathol Res Pract.* 2007, 203, 153-162.
18. Mutter G, Lin M, Fitzgerald J, [et al.]. Altered PTEN Expression as a Diagnostic Marker for the Earliest Endometrial Precancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000, 92, 924-931.
19. Vilgelm A, Lian Z, Wang H, [et al.]. Akt-mediated phosphorylation and activation of estrogen receptor alpha is required for endometrial neoplastic transformation in Pten^{-/-} mice. *Cancer Res.* 2006, 66, 3375-3380.
20. Nagata Y, Lan K, Zhou X, [et al.]. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Res.* 2004, 64, 117-127.
21. Blanco-Aparicio C, Rennert O, Leal J, Carnero A. PTEN, more than AKT pathway. *Carcinogenesis.* 2007, 28, 1379-1386.
22. Temkin S, Yamada S, Fleming G. A phase I study of weekly temsirolimus and topotecan in the treatment of advanced and/or recurrent gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol.* 2010, 117, 473-476.
23. Dizon D. Treatment options for advanced endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2010; 117: 373-381
24. Gadducci A, Cosio S, Genazzani A. Old and new perspectives in the pharmacological treatment of advanced or recurrent endometrial cancer: Hormonal Therapy, chemotherapy and molecularly targeted therapies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006, 58, 242-256.
25. Sehouli J, Koensgen D, Oska-Ozcelik G, Mutea A. New aspects of adjuvant therapy in endometrial cancer: current standards and future directions. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008, 67, 204-212.
26. Slomovitz B, Lu K, Johnston T, [et al.]. A phase 2 study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor, everolimus, in patients with recurrent endometrial carcinoma. *Cancer.* 2010, 116, 5415-5419.
27. Colombo N, McMeekin S, Schwartz P, [et al.]. A phase II trial of the mTOR inhibitor AP23573 as a single agent in advanced endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2007, 25, 5516.
28. Roskoski R. The ErbB/HER receptor protein-tyrosine kinases and cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 200, 319, 1-11.
29. Sugimoto T, Koizumi T, Sudo T, [et al.]. Correlative expression of cyclooxygenase-1 (Cox-1) and human epidermal growth factor receptor type-2 (Her-2) in endometrial cancer. *Kobe J Med Sci.* 2007, 53, 177-187.
30. Li Y, Pan Y, Wei Y, [et al.]. Upregulation of CXCR4 is essential for HER2-mediated tumor metastasis. *Cancer Cell.* 2004, 6, 459-469.
31. Montejo M, Werner T, Gaffney D. Current challenges in clinical management of endometrial cancer. *Adv Drug Deliv Rev.* 2009, 61, 883-889.
32. Fleming F, Sill M, Darcy K, [et al.]. Phase II Trial of trastuzumab in women with advanced or recurrent, HER2-positive endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2010, 116, 15-20.
33. Hu X, Su F, Qin L, [et al.]. Stable RNA interference of ErbB-2 gene synergistic with epirubicin suppresses breast cancer growth in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006, 346, 778-785.
34. Wang S, Lien H, Xia W, [et al.]. Binding et and transactivation of the COX-2 promoter by nuclear tyrosine kinase receptor ErbB2. *Cancer Cell.* 2004, 6, 251-261.
35. Fujiwaki R, Iida K, Kanasaki H, [et al.]. Cyclooxygenase-2 expression in endometrial cancer: correlation with microvessel count and expression of vascular endothelial growth factor and thymidine phosphorylase. *Hum Pathol.* 2002, 33, 213-219.
36. Ferrandina G, Ranelletti F, Gallotta V, [et al.]. Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2), receptors for estrogen (ER) and progesterone (PR), p53, ki67, and neu protein in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2005, 98, 383-389.
37. Gao J, Tian J, Lv Y, [et al.]. Leptin induces functional activation of cyclooxygenase-2 through JAK2/STAT3, MAPK/ERK, and PI3K/AKT pathways in human endometrial cancer cells. *Cancer Sci.* 2008, 100, 389-395.
38. Collins F, Mac Pherson Sh, Brown P, [et al.]. Expression of oestrogen receptors, ERalpha, ERbeta, and ERbeta variants, in endometrial cancers and evidence that prostaglandin F may play a role in regulating expression of ERalpha. *BMC Cancer.* 2009, 9, 330-343.
39. Raspollini M, Susini T, Taddei G. Expression of metalloproteinases 2 and 9 and cyclooxygenase 2 in endometrial carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006, 93, 64-66.
40. Viswanathan A, Feskanich D, Schernhammer E, Hankinson S. Aspirin, NSAID, and acetaminophen use and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res.* 2008, 68, 2507.
41. Martinez-Campa C, Gonzalez A, Mediavilla M, [et al.]. Melatonin inhibits aromatase promoter expression by regulating cyclooxygenases expression and activity in breast cancer cells. *Br J Cancer.* 2009, 101, 1613-1619.
42. St-Germain M, Gagnon V, Parent S, Asselin E. Regulation of COX-2 protein expression by Akt in endometrial cancer cells is mediated through NF-kappaB/IKK pathway. *Mol Cancer.* 2004, 3, 7.
43. Michalski B. Celowana terapia antyangiogenna. W: Ginekologia Onkologiczna. Red. Markowska J. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2006, Tom I, 302-311.
44. Stefansson I, Salvesen H, Akslen L. Vascular proliferation is important for clinical progress of endometrial cancer. *Cancer Res.* 2006, 66, 3303-3309.
45. Caprini D, Karam A, Montgomery L. Vascular endothelial growth factor and its relationship to the prognosis and treatment of breast, ovarian, and cervical cancer. *Angiogenesis.* 2010, 13, 43-58.
46. Dobrzycka B, Terlikowski S, Kwiatkowski M, [et al.]. Prognostic significance of VEGF and its receptors in endometrioid endometrial cancer. *Ginekol Pol.* 2010, 81, 422-425.
47. Szmít S, Opolski G, Szczylik C. Powikłania kardiologiczne jako powikłania terapii celowanych. *Współczesna Onkologia.* 2008, 12, 318-323.

KOMUNIKAT

Pierwszy Międzynarodowy
Kongres Medyczny

Kobieta i Mężczyzna
*Zdrowie reprodukcyjne
i seksualne*

3-4 czerwca 2011

Hotel Hilton, Warszawa



Serdecznie zapraszamy!

Prof. Włodzimierz Baranowski

Prof. Zbigniew Lew-Starowicz

Doc. Piotr Radziszewski

Szczegółowe informacje i rejestracja

www.kobietaimieczczyzna.info