

Рак вульвы: генетические аспекты патогенеза

В.В.Соболев^{1,2}, З.А.Невозинская³, А.Г.Соболева¹, И.М.Корсунская^{✉1}

¹ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН. 119991, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 38а, корп. 1;

²ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова». 105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., д. 5а;

³ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы. 119071, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 17

✉marykor@bk.ru

Обзор посвящен генетическим исследованиям при раке вульвы. В генетических изменениях мутация необратимо меняет нуклеотидную последовательность ДНК, или изменяется количество копий хромосом на клетку. В эпигенетике нуклеотидная последовательность остается неизменной, но активность генов регулируется путем метилирования ДНК или модификации гистонов. Большинство проанализированных исследований посвящены изучению мутаций в гене *TP53*. Многие исследования указывают на то, что соматические мутации более распространены у ВПЧ-отрицательных, чем у ВПЧ-положительных пациентов. Эпигенетические исследования в основном посвящены гиперметилированию. Наиболее часто изучаемым в эпигенетическом плане является ген *CDKN2A*. Для большинства изучаемых генов гиперметилирование происходит чаще в плоскоклеточном раке вульвы, чем в предшественниках.

Ключевые слова: рак вульвы, генетика, эпигенетика, вирус папилломы человека.

Для цитирования: Соболев В.В., Невозинская З.А., Соболева А.Г., Корсунская И.М. Рак вульвы: генетические аспекты патогенеза. Гинекология. 2018; 20 (4): 9–11. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.9-11

Review

Cancer of the vulva: genetic aspects of pathogenesis

V.V.Sobolev^{1,2}, Z.A.Nevozinskaya³, A.G.Soboleva¹, I.M.Korsunskaya^{✉1}

¹Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences. 119991, Russian Federation, Moscow, Leninskiy pr-t, d. 38a, corp. 1;

²I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera. 105064, Russian Federation, Moscow, Malyy Kazenny per., d. 5a;

³Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology and Venereology and Cosmetology of the Department of Health of Moscow. 119071, Russian Federation, Moscow, Leninskiy pr-t, d. 17

✉marykor@bk.ru

Abstract

The review is devoted to genetic research in cancer of the vulva. In genetic changes, the mutation irreversibly changes the nucleotide sequence of DNA, or the number of copies of chromosomes changes per cell. In epigenetics, the nucleotide sequence remains unchanged, but gene activity is regulated by methylation of DNA or modification of histones. Most of the studies analyzed are devoted to the study of mutations in the *TP53* gene. Many studies indicate that somatic mutations are more common in HPV-negative than in HPV-positive patients. Epigenetic studies in the main devoted to hypermethylation. The gene *CDKN2A* is most often studied in epigenetic terms. For most of the studied genes, hypermethylation occurs more often in squamous cell carcinoma of the vulva than in the precursors.

Key words: vulvar cancer, genetics, epigenetics, human papillomavirus.

For citation: Sobolev V.V., Nevozinskaya Z.A., Soboleva A.G., Korsunskaya I.M. Cancer of the vulva: genetic aspects of pathogenesis. Gynecology. 2018; 20 (4): 9–11. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.9-11

Введение

Рак вульвы – редкое злокачественное заболевание, на которое приходится менее 5% злокачественных опухолей в гинекологии [1, 2]. Большинство из этих опухолей являются плоскоклеточным раком вульвы (ПРВ). В развитых странах годовая заболеваемость ПРВ составляет от 2 до 3 случаев на 100 тыс. женщин и увеличивается с возрастом [3–5].

Патогенез ПРВ можно разделить на зависимый от вируса папилломы человека (ВПЧ), затрагивающий чаще молодых женщин, и ВПЧ-независимый, поражающий чаще пожилых пациентов [2, 5, 6]. ВПЧ-зависимый путь составляет 20–40% ПРВ, включая в себя интраэпителиальную неоплазию вульвы (VIN) 1–3-й степени, и в качестве предшественника обычно выступает классическая интраэпителиальная неоплазия вульвы (сVIN) [5, 7]. ВПЧ-зависимый путь чаще встречается у молодых женщин и связан с курением, большим числом сексуальных партнеров и скомпрометированным иммунным статусом [3, 5]. За последние 2 года частота сVIN увеличилась и даже удвоилась в некоторых странах, однако риск прогрессирования поражения сVIN в ПРВ довольно низкий [3, 6].

ВПЧ-независимый путь, как правило, связан с мутациями в гене *TP53* и в основном встречается у пожилых женщин [3, 5, 8]. Этот путь ассоциирован со склерозирующим лишаям (LS), хроническим дерматозом, связанным с аутоиммунными заболеваниями. Примерно у 3–5% женщин склерозирующий лишай прогрессирует в ПРВ [9]. Предшественником ВПЧ-независимого ПРВ считается дифференцированная интраэпителиальная неоплазия вульвы (dVIN), также известная как VIN Simplex, с более высоким злокачественным потенциалом, чем сVIN [6]. dVIN трудно диагно-

стируется как клиницистами, так и гистологам и из-за трудноуловимого клинического и гистологического облика [10]. ВПЧ-независимый ПРВ ассоциирован с гораздо худшим прогнозом, чем ВПЧ-зависимый ПРВ [8].

Информация о генетических и эпигенетических изменениях, играющих роль в канцерогенезе рака вульвы, может дать дополнительное ценное представление о его этиологии. Знания о генетических изменениях и эпигенетическом статусе могут помочь в прогнозировании и проведении целенаправленной терапии.

Обсуждение

В настоящее время все большее число исследователей сосредотачивается на изучении генетических и эпигенетических изменений рака вульвы. Большинство исследований в этом направлении посвящено изучению мутаций в гене *TP53*. Многие исследователи указывают на тот факт, что соматические мутации наиболее распространены у ВПЧ-отрицательных пациентов. Так, изучение мутаций в ВПЧ-независимом ПРВ в основном было сосредоточено на генесупрессоре опухоли *TP53* [3, 7, 11, 12]. Мутации в *TP53* считаются ранним событием в развитии ПРВ, так как они также обнаруживаются в dVIN, и склерозирующего лишая [3, 6, 7, 11, 13]. Помимо мутаций *TP53* в ПРВ и его предшественниках, были описаны еще мутации в генах-супрессорах опухолей *PTEN*, *CDKN2A* и др. [14, 15]. Полный список генов, мутации в которых были ассоциированы с раком вульвы, представлен в табл. 1.

Соматические мутации чаще всего изучались и детектировались в *TP53* с частотой до 70% у склерозирующего лишая, 60% – у VIN и 81% – у рака вульвы [51]. Мутации в

Таблица 1. Гены, ассоциированные с ПРВ		
Ген	Свойство	Автор
<i>TP53</i> (tumor protein p53)	Кодирует белок p53, который выполняет функцию супрессора образования злокачественных опухолей	[7, 11, 12, 14–41]
<i>CDKN2A</i> (cyclin dependent kinase inhibitor 2A)	Кодирует белки p16 и p14ARF, являющиеся супрессорами опухолевого роста	[15, 28, 31, 38, 42–44]
<i>PTEN</i> (phosphatase and tensin homolog)	Продуктом гена PTEN является фосфатаза с двойной субстратной специфичностью, которая является одним из немногих негативных регуляторов PI3K/AKT/mTOR-сигнального пути, что делает ее антионкобелком	[14, 38, 45, 46]
<i>HRAS</i> (HRas proto-oncogene, GTPase)	Кодирует белок, претерпевающий непрерывный цикл де- и ре-пальмитоилирования, который регулирует его быстрый обмен между плазматической мембраной и аппаратом Гольджи	[38]
<i>KRAS</i> (KRAS proto-oncogene, GTPase)	Протоонкоген. Белок KRAS представляет собой ГТФазу и действует как «молекулярный переключатель», после включения он активирует белки, необходимые для распространения факторов роста	[35, 37, 38, 47, 48]
<i>PPP2R1A</i> (protein phosphatase 2 scaffold subunit Aalpha)	Ген кодирует постоянную регуляторную субъединицу, которая участвует в отрицательном контроле роста и деления клеток	[38, 49]
<i>PIK3CA</i> (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha)	Онкоген. Белок, кодируемый этим геном, представляет собой каталитическую субъединицу, которая использует АТФ для фосфорилирования PtdIns, PtdIns4P и PtdIns-(4,5)-P2	[38, 49, 50]
<i>CHK2</i> (checkpoint kinase 2)	Белок, кодируемый этим геном, является регулятором контрольной точки клеточного цикла и предполагаемым опухолевым супрессором. Он ингибирует CDC25C-фосфатазу, предотвращая проникновение в митоз, и стабилизирует белок-супрессор опухоли p53, что приводит к остановке клеточного цикла в G1. Кроме того, этот белок взаимодействует с фосфорилированием BRCA1 и позволяет BRCA1 восстанавливать выживаемость после повреждения ДНК	[30]

Примечание. АТФ – аденозинтрифосфат.

Таблица 2. Гены, гиперметилированные в ПРВ		
Ген	Свойство	Автор
<i>CDKN2A</i> (cyclin dependent kinase inhibitor 2A)	Кодирует белки p16 и p14ARF, являющиеся супрессорами опухолевого роста	[15, 31, 58, 60–62]
<i>CADM1</i> (cell adhesion molecule 1)	Кодирует мембранный белок, участвующий в связывании клетки с внеклеточным матриксом и другими клетками	[60, 63]
<i>MGMT</i> (O-6-methylguanine-DNA methyltransferase)	Белок, кодируемый этим геном, является белком восстановления ДНК, который участвует в клеточной защите от мутагенеза и токсичности от алкилирующих агентов	[58, 60]
<i>TWIST1</i> (twist family bHLH transcription factor 1)	Этот ген кодирует транскрипционный фактор bHLH, который играет важную роль в эмбриональном развитии	[60]
<i>DAPK</i> (death associated protein kinase)	Является положительным медиатором индуцированного интерфероном γ запрограммированной гибели клеток	[62]
<i>TFPI2</i> (tissue factor pathway inhibitor 2)	Белок может ингибировать различные сериновые протеазы, включая фактор VIIa/тканевый фактор, фактор Ха, плазмин, трипсин, химотрипин и плазменный калликрейн	[60]
<i>RASSF1A</i> (Ras association domain family member 1)	Ген кодирует белок, подобный эффекторным белкам RAS. Белок ингибирует накопление циклина D1 и таким образом индуцирует остановку клеточного цикла	[58]
<i>RASSF2A</i> (Ras association domain family member 2)	Ген кодирует белок, который содержит Ras-ассоциированный домен	[58]
<i>TERT</i> (telomerase reverse transcriptase)	Экспрессия теломеразы играет роль в клеточном старении, поскольку она обычно репрессируется в постнатальных соматических клетках, что приводит к постепенному сокращению теломер	[60]
<i>TSP-1</i> (thrombospondin 1)	Белок, кодируемый этим геном, является субъединицей дисульфидсвязанного гомотримерного белка	[58]
<i>SFN</i> (Stratifin)	Ген кодирует белок контрольной точки клеточного цикла, который связывается с факторами трансляции и инициации и выполняет функции регулятора митотической трансляции	[31]

CDKN2A не были обнаружены в склерозирующем липае или VIN, но имели место в ПРВ [38, 49]. Большинство исследований по генетическим и эпигенетическим изменениям указывают на то, что мутации ВПЧ и TP53 играют почти отдельные, но ключевые роли в канцерогенезе ПРВ. Есть данные, указывающие на то, что вероятность соматических мутаций у пациентов с ВПЧ значительно ниже, чем у пациентов без ВПЧ [7, 12, 15].

Другими видами генетических изменений являются аллельные дисбалансы или изменения количества копий в ПРВ и его предшественниках, в которых изменяется количество копий хромосом на клетку [52–55]. Аллельные дисбалансы чаще всего наблюдаются на хромосомах 3, 8, 11, 13 и 17. При изучении общего индекса ДНК обнаружили высокие проценты анеуплоидии и тетраплоидии [53, 56]. При этом самый высокий процент анеуплоидии и тетраплоидии наблюдается в ВПЧ-независимом ПРВ [52].

Помимо генетических мутаций, эпигенетические изменения также могут играть роль в развитии рака вульвы. Эпигенетические изменения определяются как наследственные изменения экспрессии генов без изменений в последовательности ДНК. Наиболее известным эпигенетическим изменением является гиперметилирование островов CpG в промоторных областях генов [57–59].

Объем исследований эпигенетических изменений в ПРВ и его предшественниках относительно мал, но исследования в этом направлении показали свою эффективность при развитии целенаправленной терапии других типов рака. Все работы в этом направлении посвящены гиперметилированию, а другие эпигенетические изменения в ПРВ, такие как ремоделирование хроматина или модификации гистонов, не изучались.

Наиболее изученным в эпигенетическом плане является ген *CDKN2A* [15, 31, 58, 60–62]. Найденные частоты гиперметилирования сильно различаются между LS, VIN и ПРВ. Было описано гиперметилирование промоторов *RASSF2A*, *MGMT* и *TSP1* при раке вульвы [58]. Тенденция заключается в том, что в ПРВ наблюдается большее количество гиперметилирования. Список всех генов, проверенных на гиперметилирование, представлен в табл. 2.

Совокупное число генетических изменений увеличивается с увеличением степени дисплазии и стадии рака. Частота обнаруженных мутаций сильно варьирует в разных исследованиях. Эти различия отчасти можно объяснить составом исследуемых когорт. Изучаемые когорты пациентов могут варьировать в зависимости от возраста и этнического состава или стадии опухоли, которая, как известно, связана с генетическими изменениями. Кроме того, разли-

чия в используемых методах анализа могут сыграть свою роль.

В заключение следует отметить, что генетические и эпигенетические изменения обнаруживаются тем чаще, чем выше стадии предшественника и опухоли, и более распространены у ВПЧ-отрицательных пациентов, чем у ВПЧ-положительных. Однако количество исследований генетических и эпигенетических изменений в раке вульвы относительно невелико по сравнению с другими видами рака, и поэтому наши знания в этом вопросе остаются сильно ограниченными. Большинство генетических исследований сосредоточены на мутациях гена *TP53*, которые являются наиболее частым генетическим изменением в большинстве раковых заболеваний человека. Развитие современных технологий в генетическом анализе, таких как секвенирование следующего поколения (NGS), может дать нам более глубокое представление о мутационном, эпигенетическом ландшафте и этиологии рака вульвы.

Литература/References

- Stewart BW, Wild C; International Agency for Research on Cancer; World Health Organization. World cancer report 2014. Lyon; Geneva. International Agency for Research on Cancer ; Distributed by WHO Press, 2014. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=979458>.
- Gadducci A, Tana R, Barsotti C et al. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 83 (1): 71–83.
- Pino M, Rodriguez-Carunchio L, Ordi J. *Histopathology* 2013; 62 (1): 161–75.
- Schuurman MS, van den Einden LC, Massuger LF et al. *Eur J Cancer* 2013; 49 (18): 3872–80.
- Van de Nieuwenhof HP, Massuger LF, van der Avoort IA et al. *Eur J Cancer* 2009; 45 (5): 851–6.
- Glenm McCluggage W. *Pathology* 2013; 45 (3): 214–28.
- Pinto AP, Miron A, Yassin Y et al. *Mod Pathol* 2010; 23 (3): 404–12.
- Van der Avoort IA, Shirango H, Hoevenaars BM et al. *Int J Gynecol Pathol* 2006; 25 (1): 22–9.
- Rolfe KJ, Eva LJ, MacLean AB et al. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11 (2): 113–8.
- Kokka F, Singh N, Faruqi A et al. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21 (7): 1297–305.
- Rolfe KJ, MacLean AB, Crow JC et al. *British J Cancer* 2003; 89 (12): 2249–53.
- Choschbick M, Hantaredja W, Tennstedt P et al. *Int J Gynecol Pathol* 2011; 30 (5): 497–504.
- Raspollini MR, Asirelli G, Moncini D, Taddei GL. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197 (6): 592.e1–592.e5.
- Holway AH, Rieger-Christ KM, Miner WR et al. *Clin Cancer Res* 2000; 6 (8): 3228–35.
- Soufir N, Queille S, Liboutet M et al. *Br J Dermatol* 2007; 156 (3): 448–53.
- Pilotti S, Donghi R, D'Amato L et al. *Diagn Mol Pathol* 1993; 2 (4): 248–56.
- Kurvinen K, Tervahauta A, Syrjänen S et al. *Anticancer Res* 1994; 14 (1A): 177–81.
- Lee YY, Wilczynski SP, Chumakov A et al. *Oncogene* 1994; 9 (6): 1655–9.
- Pilotti S, D'Amato L, Della Torre G et al. *Diagn Mol Pathol* 1995; 4 (4): 239–48.
- Milde-Langosch K, Albrecht K, Joram S et al. *Int J Cancer* 1995; 63 (5): 639–45.
- Kim Y-T, Thomas NF, Kessis TD et al. *Human Pathology* 1996; 27 (4): 389–95.
- Slutz G, Schmidt W, Tempfer C et al. *Gynecol Oncol* 1997; 64 (1): 93–8.
- Ngan HY, Cbeung AN, Liu S et al. *Eur J Cancer* 1999; 35 (3): 481–4.
- Flowers LC, Wistuba II, Scurry J et al. *J Soc Gynecol Investig* 1999; 6 (4): 213–21.
- Marin MC, Jost CA, Brooks LA et al. *Nat Genet* 2000; 25 (1): 47–54.
- Brooks LA, Tidy JA, Gusterson B et al. *Cancer Res* 2000; 60 (24): 6875–7.
- Wada H, Enomoto T, Yoshino K et al. *Am J Clin Pathol* 2000; 114 (3): 371–9.
- O'Nions J, Brooks LA, Sullivan A et al. *Br J Cancer* 2001; 85 (10): 1551–6.
- Vanin K, Scurry J, Thorpe H et al. *J Invest Dermatol* 2002; 119 (5): 1027–33.
- Reddy A, Yuille M, Sullivan A et al. *Br J Cancer* 2002; 86 (5): 756–60.
- Gasco M, Sullivan A, Repellin C et al. *Oncogene* 2002; 21 (12): 1876–81.
- Chulwis do Val IC, Almeida Filbo GL, Valiante PM et al. *J Reprod Med* 2004; 49 (11): 868–74.
- Almeida G, do Val I, Gondim C et al. *J Reprod Med* 2004; 49 (10): 796–9.
- Osakabe M, Hayasbi M, Katayama Y et al. *Patol Int* 2007; 57 (6): 322–7.
- Tapp RA, Feng J, Wesley JF et al. *J Invest Dermatol* 2007; 127 (11): 2563–76.
- Aulmann S, Schleibaum J, Penzel R et al. *J Clin Pathol* 2008; 61 (9): 1034–7.
- Gambichler T, Terras S, Kreuter A, Skrygan M. *Br J Dermatol* 2014; 170 (3): 687–93.
- Trietsch MD, Spaans VM, ter Haar NT et al. *Gynecol Oncol* 2014; 135 (1): 149–55.
- Hay CM, Lachance JA, Lucas FL et al. *J Low Genit Tract Dis* 2016; 20 (3): 252–6.
- Quick A, Sorbe B, Helenius G et al. *Med Oncol* 2017; 34 (3). <http://link.springer.com/10.1007/s12032-017-0893-6>
- Kasbofer K, Regauer S. *Gynecol Oncol* 2017; 146 (2): 314–8.
- Carrone A, Riganelli L, Savone D et al. *Tumori* 2017; 103 (6): 511–5.
- Szurkowsky JJ, Zaurocki A, Biernat W. *Oncotarget* 2017; 8 (28). <http://www.oncotarget.com/fulltext/17581>
- Cao H, Wang S, Zhang Z, Lou J. *PLoS ONE* 2016; 11 (3): e0152459.
- Growdon WB, Boisvert SL, Akbayanfar S et al. *Gynecol Oncol* 2008; 111 (2): 289–97.
- Lavorato-Rocha AM, Anjos LG, Cunha IW et al. *Methods* 2015; 77–8: 20–4.
- Prigge E-S, Urban K, Stiegler S et al. *Hum Pathol* 2014; 45 (11): 2347–54.
- Palisoul ML, Mullen MM, Feldman R, Thaker PH. *Gynecol Oncol* 2017; 146 (2): 305–13.
- Spaans VM, Trietsch MD, Crobach S et al. *PLoS ONE* 2014; 9 (3): e93451.
- Watkins JC, Howitt BE, Horowitz NS et al. *Mod Pathol* 2017; 30 (3): 448–58.
- Trietsch MD, Nooij LS, Gaarenstroom KN, van Poelgeest MIE. *Gynecol Oncol* 2015; 136 (1): 143–57.
- Bryndorf T, Kirchhoff M, Larsen et al. *Cytogenet Genome Res* 2004; 106 (1): 43–8.
- Micci F, Panagopoulos I, Haugom L et al. *Genes Chromosomes Cancer* 2013; 52 (6): 551–63.
- Lavorato-Rocha AM, de Melo Maia B, Rodrigues IS et al. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 (1): 31–9.
- Yangling O, Shulang Z, Rongli C et al. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007; 28 (6): 442–6.
- Scheistrøen M, Tropé C, Pettersen EO, Nesland JM. *Cancer* 1999; 85 (5): 1133–8.
- Worsbam MJ, Chen KM, Meduri V et al. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132 (6): 668.
- Guerrero D, Guarch R, Ojer A et al. *Int J Cancer* 2011; 128 (12): 2853–64.
- Kelemen LE, Köbel M, Chan A et al. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 815894.
- Oonk MH, Eijssink JJ, Volders HH et al. *Gynecol Oncol* 2012; 125 (2): 352–7.
- Lerma E, Esteller M, Herman JG, Prat J. *Hum Pathol* 2002; 33 (11): 1120–5.
- Aidé S, Lattario FR, Almeida G et al. *J Low Genit Tract Dis* 2010; 14 (4): 282–6.
- Guerrero-Setas D, Pérez-Janices N, Ojer A et al. *Histopathology* 2013; 63 (5): 659–69.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Соболев Владимир Васильевич – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. физико-химических и генетических проблем дерматологии ФГБУН ЦТП ФХФ; ст. науч. сотр. лаб. молекулярной иммунологии ФГБНУ «НИИВС им. И.И.Мечникова»

Невозинская Зоя Анатольевна – канд. мед. наук, ГБУЗ МНПЦДК

Соболева Анна Геннадьевна – мл. науч. сотр. лаб. физико-химических и генетических проблем дерматологии ФГБУН ЦТП ФХФ

Корсунская Ирина Марковна – д-р. мед. наук, проф., зав. лаб. физико-химических и генетических проблем дерматологии ФГБУН ЦТП ФХФ. E-mail: marykor@bk.ru