

Для цитирования: Майбородин И.В., Гончаров М.А., Шевела А.И., Красильников С.Э., Шумейкина А.О., Майбородина В.И. Ангиогенез при раке эндометрия: клиническое и биологическое значение. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(4): 172–185. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-4-172-185
For citation: Maiborodin I.V., Goncharov M.A., Shevela A.I., Krasilnikov S.E., Shumeikina A.O., Maiborodina V.I. Angiogenesis in endometrial cancer: clinical and biological significance. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(4): 172–185. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-4-172-185

АНГИОГЕНЕЗ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ: КЛИНИЧЕСКОЕ И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

И.В. Майбородин¹, М.А. Гончаров¹, А.И. Шевела¹, С.Э. Красильников²,
А.О. Шумейкина², В.И. Майбородина¹

¹ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН»

Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. ак. Лаврентьева, 8

²ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»

Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

Аннотация

Цель исследования – обобщение имеющихся данных об особенностях васкуляризации эндометриоидной аденокарциномы (ЭАК). **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников был произведен в базе данных «PubMed» по ключевым словам «endometrium + cancer + angiogenesis» и «endometrium + cancer + angiogenesis + lymph». Из выбранных источников в данный обзор включено 78 публикаций. **Результаты.** Ангиогенез представляет собой важный и необходимый этап в появлении, прогрессировании и метастазировании ЭАК, изучение васкуляризации опухоли открывает возможности для улучшения диагностики и персонализированного подхода к лечению. Сосудистая плотность коррелирует с продвинутой стадией ЭАК, высокой злокачественностью, инвазией миометрия, поражением шейки матки, придатков, прорастанием сосудов, метастазами в лимфатические узлы (ЛУ), присутствием раковых клеток в перитонеальной жидкости, низкой общей выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования опухоли. При этом есть публикации, отрицающие связь васкуляризации с гистотипом и степенью дифференцировки опухоли, лимфоваскулярной инвазией, метастазами в ЛУ, глубиной прорастания миометрия и даже доказывающие, что плотность микрососудов не является независимым прогностическим фактором. Таким образом, нет единого мнения, о чем свидетельствует низкая или высокая васкуляризация ЭАК. В последнее время создано множество препаратов, влияющих как непосредственно на процессы ангиогенеза, так и на индукторы и факторы, контролирующие рост сосудов. К сожалению, эти средства обладают достаточно высокой токсичностью, и к ним быстро развивается резистентность. **Заключение.** Несмотря на многочисленность публикаций результатов исследований, посвященных изучению формирования кровеносных сосудов, и единичные данные о лимфоангиогенезе при ЭАК, в литературе отсутствуют результаты изучения изменений васкуляризации ЛУ при гинекологическом раке, тогда как проангиогенные и антиангиогенные факторы диссемируются по всему организму и должны проявить свое действие в отдаленных органах и тканях. По изменениям васкуляризации ЛУ, видимо, станут возможными предсказание активности ангиогенеза в первичном опухолевом узле и оценка как прогноза течения основного процесса, так и эффективности лечения. Кроме того, значительная выраженность сосудистой сети в увеличенном и биопсированном ЛУ может являться симптомом развития злокачественной опухоли в регионе лимфооттока даже при отсутствии метастазов.

Ключевые слова: опухолевый ангиогенез, васкуляризация опухоли, эндометриоидная аденокарцинома, фактор роста эндотелия сосудов, факторы ангиогенеза, прогностические факторы, лимфатические узлы.

ANGIOGENESIS IN ENDOMETRIAL CANCER: CLINICAL AND BIOLOGICAL SIGNIFICANCE

I.V. Maiborodin¹, M.A. Goncharov¹, A.I. Shevela¹, S.E. Krasilnikov²,
A.O. Shumeikina², V.I. Maiborodina¹

¹Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Russian Academy of Sciences, Siberian Branch
8, Akademika Lavrenteva St., Novosibirsk, 630090, Russia

²National Research Novosibirsk State University
2, Pirogova St., Novosibirsk, 630090, Russia

Abstract

Objective: to summarize the available data on the features of vascularization of endometrioid adenocarcinoma (EAC). **Material and Methods.** The search for relevant sources was performed in the "PubMed" database using the keywords "endometrium + cancer + angiogenesis", "endometrium + cancer + angiogenesis + lymph". Of the selected sources, 78 were included in this review. **Results.** Angiogenesis is an important and necessary stage in the pathogenesis of the appearance, progression and metastasis of EAC and, thus, the study of tumor vascularization provides an opportunity to improve diagnosis and personalized approach to treatment. Vascular density correlates with advanced stage of EAC, high grade of malignancy, myometrial invasion, cervical and adnexal lesions, vascular invasion, metastases to lymph nodes (LN), the presence of cancer cells in the peritoneal fluid, low overall survival and survival without tumor progression. There are publications that deny the connection of vascularization with the histological type of tumor, its grade, lympho-vascular invasion, lymph node metastases, the depth of myometrial invasion, and these publications even prove that microvessel density is not an independent prognostic factor. So, there is still no consensus and final opinion, as evidenced by low or high vascularization of EAC. Recently, there are many drugs that affect both the processes of angiogenesis directly and the inducers and factors that control vascular growth. Unfortunately, all such drugs have a fairly high toxicity, and resistance to them very quickly develops. **Conclusion.** Despite numerous results of studies devoted to the study of the formation of blood vessels and isolated data on lymphangiogenesis in EAC, there is no data in the literature on studying changes in the vascularization of LN in gynecological cancer. However, proangiogenic and antiangiogenic factors are disseminated throughout the body and must exert their effects in distant organs and tissues. Based on changes in the vascularization of LN, it will apparently become possible to predict the activity of angiogenesis in the primary tumor, assess the prognosis of the disease, and the effectiveness of the treatment. In addition, significant expression of the vascular network in an enlarged lymph node biopsied for diagnosis may be a symptom of the development of a malignant tumor in the lymph collection region, even in the absence of metastases.

Key words: tumor angiogenesis, tumor vascularization, endometrioid adenocarcinoma, vascular endothelial growth factor, angiogenesis factors, prognostic factors, lymph nodes.

Введение

Рак эндометрия является наиболее частым злокачественным новообразованием тела матки и в 90–95 % случаев представляет собой эндометриодную аденокарциному (ЭАК), возникающую из слоя железистого эпителия. Данная опухоль является второй по распространенности у женщин после рака молочной железы и наиболее частым злокачественным новообразованием после менопаузы, рост заболеваемости отмечается каждый год, а повышенная частота встречаемости связана с возрастом, ожирением, гипертензией и гипострогией. Уровень заболеваемости ЭАК составляет 19–21/100 000 в США и Канаде, 12–18/100 000 в Европе, 10–12/100 000 в Австралии и Новой Зеландии и 0,9–5/100 000 в Азии и Африке. Несмотря на научные достижения, заболеваемость и смертность от ЭАК продолжают расти [1–3].

Ангиогенезом называется образование новых сосудов из ранее существовавших, это происходит во

время репарации после травм и в основном инициируется ишемией. Низкий уровень внутриклеточного кислорода вызывает выработку проангиогенных факторов, их секрецию в окружающие ткани и связывание с капиллярами или артериолами, запуская рост новых сосудов. Этот физиологический процесс регулируется про- и антиангиогенными молекулами, в основном цитокинами. Ангиогенез очень важен для женской репродуктивной системы, где обеспечивает циклические менструальные изменения и успешную беременность. Вместе с этим, ангиогенез – один из важнейших процессов в патогенезе рака, поскольку он необходим для роста опухоли, неконтролируемой пролиферации, инвазии, эпителиально-мезенхимального перехода и метастатического распространения. Недостаточное ингибирование ангиогенеза способствует развитию и быстрому росту опухолей [4, 5].

На начальном этапе развития рака, до того как размер опухоли превысит 1–2 мм³, он не зависит

от сосудистой сети, поскольку питательные вещества и кислород могут быть получены путем диффузии. На более поздних стадиях канцерогенеза такое поступление питательных веществ становится недостаточным. Из-за быстрого роста опухоли, высокого интерстициального давления и больших расстояний между раковыми клетками и капиллярами в опухолях начинается и прогрессирует гипоксия, которая при посредстве HIF-1 α (hypoxia-inducible factor 1-alpha, индуцируемый гипоксией фактор-1 α) активирует транскрипцию набора ключевых генов, участвующих в выживании клеток в условиях гипоксии, в том числе в запуске ангиогенеза [6]. Таким образом, внутри и вокруг опухоли формируется новая сосудистая сеть, обеспечивающая опухолевые клетки питательными веществами и кислородом, а также непрерывный рост и неограниченную пролиферацию. Одновременно эта сосудистая сеть служит для распространения метастазов [4].

В связи с большой противоречивостью публикаций и для обобщения результатов последних исследований особенностей ангиогенеза и васкуляризации ЭАК, ее терапии и прогноза течения заболевания проведен поиск литературы в базе данных «PubMed» по ключевым словам «endometrium + cancer + angiogenesis» (за 2022–2024 гг. найдено 59 публикаций) и «endometrium + cancer + angiogenesis + lymph» (с 1987 г. по настоящее время выявлено 54 статьи). В данный обзор включено 78 источников.

Патогенез ангиогенеза при раке эндометрия

Различные доброкачественные и злокачественные процессы в эндометрии являются причиной сосудистых изменений, таких как застой, дилатация и прерывистость сосудистых оболочек. Для морфометрического анализа васкуляризации N.M. Bhosale et al. [7] проведено поперечное исследование эндометрия у пациенток с аномальным кровотечением. Среднее количество всех кровеносных сосудов и отдельно крупных в эндометрии было больше при ЭАК и гиперплазии эндометрия без атипии по сравнению с пролиферативной фазой, секреторной фазой и атрофией. Нарушения формы сосудов и явления застоя наблюдали во всех случаях ЭАК, атрофии и гиперплазии эндометрия без атипии. Кроме того, при ЭАК также было найдено выраженное расширение кровеносных сосудов.

Ишемия опухоли вызывает индукцию ангиогенеза. Гипоксию ЭАК оценивали на основании экспрессии генов HIF-1 α и карбоангидразы IX (CA-IX). Плотность сосудов была значительно ниже, а экспрессия HIF-1 α – выше в рецидивирующей ЭАК, по сравнению с ее же первичной опухолью, что подтверждает роль гипоксии в развитии рецидива ЭАК [8].

Жировая ткань – эндокринный орган, синтезирующий адипокины – биологически активные

вещества, участвующие в росте и дифференцировке клеток, ангиогенезе, апоптозе и канцерогенезе. Ожирение является хорошо известным фактором риска развития ЭАК. Среди всех новообразований, связанных с ожирением, уровень заболеваемости и смертности от ЭАК наиболее тесно связан с повышенным индексом массы тела [9]. По мнению P.P. Wang et al. [10], уровни лептина при ЭАК не зависят от индекса массы, а лептин является независимым фактором развития этой опухоли.

Адипонектин и лептин являются наиболее важными адипокинами в развитии ЭАК. Лептин – основной фактор, регулирующий массу тела через управление энергетическим балансом и метаболизмом глюкозы. Во время канцерогенеза лептин способствует опухолевому ангиогенезу, пролиферации, миграции и инвазии и подавляет апоптоз раковых клеток. Указанные адипокины можно использовать независимо или в виде соотношения в качестве новых маркеров при определении потенциального риска развития ЭАК или в его прогнозе [11, 12]. Кроме того, большие количества адипокинов и других цитокинов способствуют привлечению макрофагов и нарушают функцию адипоцитов, что в конечном итоге вызывает хроническое воспаление и способствует канцерогенезу [13].

У пациенток с ЭАК обнаружены значительные уровни лептина, особенно на поздних стадиях и с более высокой степенью злокачественности. Женщины с большим содержанием лептина в сыворотке крови имели повышенный риск лимфоваскулярной инвазии и метастазирования в лимфатические узлы (ЛУ). Кроме того, глубина инвазии миометрия коррелировала с уровнем лептина, а экспрессия лептина и лептиновых рецепторов влияет на выживаемость больных при ЭАК [12]. *In vitro* и *in vivo* показано, что лептин также стимулирует пролиферацию и дифференцировку эндотелиоцитов [14, 15]. Лептин также индуцирует секрецию и синтез протеаз и молекул адгезии, необходимых для ангиогенеза [16], и влияет на стромальные клетки и опухолеассоциированные макрофаги, имеющие лептиновые рецепторы и секретирующие VEGF (vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов) и интерлейкин-1 (ИЛ-1) [17].

K.E. Baumann et al. [18] оценивали связь между диетой и ангиогенными биомаркерами у мышей КрВ, а также связь между этими маркерами, индексом массы тела и общей выживаемостью при раке высокой степени злокачественности. Не выявлено связи между экспрессией CD31 в опухоли и диетой. Однако VEGF может секретироваться жировой тканью, и, таким образом, ангиогенез напрямую связан с ожирением [19].

Таким образом, рост опухоли более какого-то объема приводит к гипоксии ее клеточных элементов, продукции ими проангиогенных факторов и ангиогенезу. Очень интересны данные о роли жировой ткани в развитии ЭАК. Видимо, избыточ-

ное развитие жировой ткани без сосудистой сети способствует гипоксии тканей и усилению васкуляризации. Рост сосудов сохраняет группы клеток с поврежденным геномом (постоянно появляющихся в организме и уничтожающихся инициацией апоптоза или иммунной системой): дефектные клеточные элементы без такого ангиогенеза могли погибнуть от гипоксии или пролиферировать более медленно и дать возможность их ликвидации иммунокомпетентными клетками.

Клеточные элементы, влияющие на ангиогенез

Популяция фибробластов, ассоциированных с опухолью, является гетерогенной. Подтип фибробластов CD146+ обнаружен при ЭАК и коррелирует с плохим прогнозом. CD146+ опухолевые фибробласты способствуют ангиогенезу и васкулогенной мимикрии *in vitro*. Моделирование опухоли (ксенотрансплантат) также показало, что CD146+ клетки могут способствовать прогрессированию рака. В CD146+ фибробластах повышена экспрессия ИЛ-10, что способствовало эпителиально-эндотелиальной трансформации и усилению васкулогенной мимикрии в клетках ЭАК [20]. Концепция васкулогенной мимикрии описывает уникальную способность высокоагрессивных опухолевых клеток формировать капиллярноподобные структуры и богатую матрицами структурированную сеть в трехмерной культуре, которая имитирует эмбриональную васкулогенную сеть [21]. В формировании васкулогенной мимикрии немаловажная роль отводится микроокружению опухоли, в первую очередь опухолеассоциированным макрофагам и фибробластам [22].

I. Hashimoto et al. [23] наблюдали отчетливую инфильтрацию опухолевой стромы опухолеассоциированными макрофагами в 56 из 109 случаев ЭАК. Макрофагальная инфильтрация была значительно выше в опухолях с глубокой инвазией миометрия, при высокой степени злокачественности и у пациенток пожилого возраста. Количество микрососудов с сильной зависимостью коррелировало с инфильтрацией опухолеассоциированных макрофагов в строму опухоли. Однако инфильтрация опухолеассоциированными макрофагами не была прогностическим фактором. Опухлеассоциированные макрофаги могут играть решающую роль в стимулировании ангиогенеза, но не могут использоваться для прогноза у пациенток с ЭАК.

S. Soeda et al. [24] изучено 76 случаев ЭАК. Содержание CD68+ макрофагов на периферии опухоли было значимо связано со стадией FIGO, степенью злокачественности, инвазией в миометрий, метастазами в тазовые ЛУ и лимфоваскулярной инвазией. Количество внутриопухолевых макрофагов значимо коррелировало с экспрессией Ki67 и плотностью CD34+ кровеносных микрососудов. Пациентки с высокой численностью периферических макро-

фагов имели значительно худшую выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость. По данным многомерного анализа, макрофаги на периферии ЭАК были значимо связаны с инвазией в сосудистое пространство и в миометрий.

Опухлеассоциированные макрофаги стимулируют ангиогенез и способствуют распространению рака. В ЭАК с инвазией в миометрий найдено большее количество CD163+ опухолевых макрофагов и большая плотность CD31+ кровеносных микрососудов, чем в ЭАК без инвазии. Выявлена значительная положительная коррелятивная связь между плотностью микрососудов и CD163+ макрофагами как при инвазии в миометрий, так и в преинвазивных опухолях. ЭАК высокой степени злокачественности имели больше макрофагальных инфильтратов и микрососудов. Также выявлена положительная корреляция между CD163+ макрофагами и плотностью микрососудов в первичных опухолях и в метастазах в регионарные ЛУ. Усиленный ангиогенез в ЭАК связан с макрофагальными инфильтратами стромы, и, возможно, эти макрофаги запускают и регулируют пролиферацию сосудов [25]. Все исследователи, занимающиеся клетками, инфильтрирующими ЭАК, считают, что опухолеассоциированные макрофаги и фибробласты поддерживают ангиогенез и «помогают» клеточным элементам опухоли уклоняться от иммунитета и что большое число клеток макрофагального и фибробластного рядов в ЭАК является неблагоприятным прогностическим фактором.

Молекулярные факторы и цитокины, регулирующие рост сосудов

VEGF является наиболее мощным и специфичным фактором роста эндотелиальных клеток. Он играет решающую роль в инициации физиологического и патологического ангиогенеза, васкулогенеза и лимфангиогенеза [26, 27]. Уровень экспрессии VEGF отражает агрессивность опухоли [28]. В 63 % случаев ЭАК экспрессировали VEGF-A, в 55 % – VEGFR2, в 26 % – VEGFR3, причем последний значимо коррелировал с распространенностью опухоли с тенденцией к снижению выживаемости, а VEGF-A коррелировал с плотностью микрососудов. Повышенную экспрессию VEGFR2 (в 17,2 раза) и VEGFR3 (в 21,9 раза) наблюдали при ЭАК, по сравнению с нормальным эндометрием, со значительной корреляцией между уровнями экспрессии самих указанных рецепторов [29]. VEGF и VEGFR сверхэкспрессируются в условиях гипоксии с помощью HIF-1 α , также возможна активация лептином [30, 31].

Развитие ЭАК включает индукцию HIF-1 α в условиях гипоксии посредством экспрессии STAT3 (сигнальный белок и активатор транскрипции, является одним из белков-посредников, обеспечивающих ответ клетки на сигналы, поступающие через рецепторы ИЛ, и факторов роста), что при-

водит к ангиогенезу [32]. Клетки НЕС-1А (human endometrial adenocarcinoma) в условиях гипоксии усиливают экспрессию VEGF-A [33].

Экспрессия TGF- α (transforming growth factor alpha, трансформирующий фактор роста-альфа) была на 72 % больше у мышей, находящихся на диете с высоким содержанием жиров, по сравнению с животными на низколипидном корме. Высокая экспрессия TGF- α коррелировала с более значительным индексом массы тела и более короткой выживаемостью при раке. Диета с высоким содержанием липидов и ожирение могут способствовать прогрессированию опухоли за счет дифференциальной модуляции TGF- α [18].

Металлопротеиназы (ММП) представляют собой семейство протеолитических ферментов, участвующих в деградации коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса. Они играют очень важную роль во многих физиологических процессах: ангиогенезе, гемостазе, циклических изменениях эндометрия, заживлении ран, а также в росте и распространении опухолей. К. Mieszalo et al. [34] показали значительное увеличение экспрессии ММП-2 и ММП-9 при наиболее распространенных гинекологических онкологических заболеваниях, в том числе ЭАК, по сравнению с нормальными тканями и доброкачественными образованиями. Кроме того, концентрация ММП-9 коррелировала с клинической стадией и наличием отдаленных метастазов, уровень ММП-2 был значимо связан со степенью злокачественности, а ММП-7 может быть полезна при ЭАК для оценки наличия метастазов в ЛУ.

ИЛ-8, продуцируемый макрофагами и фибробластами, является провоспалительным фактором и опосредует ангиогенез при многих заболеваниях, включая ЭАК. Обнаружена значительная корреляция между стадией рака и экспрессией ИЛ-8. При ЭАК повышенное содержание ИЛ-8 в сыворотке крови до лечения было связано с низкой общей и безрецидивной выживаемостью [35, 36]. Следует обратить внимание, что ИЛ-8 также вырабатывается и секретируется адипоцитами, и его концентрация увеличивается с ростом индекса массы тела и окружности талии, это, в свою очередь, как было отмечено выше, связано с частотой возникновения и исходами ЭАК [37].

Однозначно, что VEGF, являющийся наиболее мощным и специфичным фактором роста эндотелиоцитов, продуцируется опухолевыми клеточными элементами с участием HIF-1 α и является основным звеном в опухолевом ангиогенезе. Экспрессия VEGF и VEGFR коррелирует с плотностью сосудов и служит основным показателем прогноза течения ЭАК, ее рецидивирования и метастазирования. Кроме VEGF, другие цитокины и ферменты также могут модулировать рост сосудов (TGF- α и ИЛ-8) и подготовку межклеточного матрикса к этому процессу (ММП). Необходимо обратить вни-

мание на связь отдельных провоспалительных ИЛ, секретируемых макрофагами и фибробластами, с опухолевым ангиогенезом и негативным влиянием на прогноз у пациенток с ЭАК.

Диагностика опухолевой васкуляризации и прогностические факторы, связанные с ангиогенезом

S. Ozalp et al. [38] в исследование «случай-контроль» были включены 43 пациентки с ЭАК. В качестве контроля изучали образцы тканей после гистерэктомий, выполненных по поводу доброкачественных процессов (опущение и миома матки, хроническая тазовая боль, аденомиоз) во время пролиферативной и секреторной фаз. Кровеносные микрососуды оценивали в «горячих зонах», где присутствовала значительная васкуляризация как в опухолевой ткани, так и в нормальном эндометрии. Плотность микрососудов не различалась между пролиферативной и секреторной фазами цикла ($48,5 \pm 3,6/0,739$ vs $47,4 \pm 3,8$ мм² соответственно) и была максимальной при ЭАК. Сосудистая плотность коррелировала с продвинутой стадией, поражением шейки матки, придатков и лимфоваскулярного пространства, метастазами в тазовых и парааортальных ЛУ и положительными результатами цитологического исследования перитонеальной жидкости. При одномерном и многофакторном анализе с пороговым значением васкуляризации в 81 объект на указанной площади среза количество сосудов оказалось независимым фактором выживаемости. Ангиогенез проявляется как на начальных, так и на дальнейших этапах эволюции опухолевого процесса, васкуляризация имеет существенное прогностическое значение для выживаемости при ЭАК.

J.Z. Wang et al. [39] в систематический обзор, в котором оценивалась связь между ангиогенезом и клинико-патологическими характеристиками и определялась прогностическая ценность различных признаков при ЭАК, включили 29 публикаций об исследованиях с участием 2517 пациенток. Выявлено, что плотность CD34+ кровеносных микрососудов была прямо связана с глубиной инвазии миометрия, инвазией в лимфоваскулярное пространство, метастазированием в ЛУ и низкой общей выживаемостью.

С 1979 по 1989 г. проанализировано 85 случаев ЭАК I и II стадий. Все образцы были подвергнуты иммуногистохимическому исследованию на антиген, связанный с фактором VIII. Плотность кровеносных микрососудов подсчитывали в поле зрения при $\times 200$ ($0,785$ мм²) в наиболее активной зоне неоваскуляризации. Плотность сосудов значимо коррелировала со степенью злокачественности, инвазией в миометрий и в лимфатическое пространство. Не выявлено корреляции между количеством микрососудов и состоянием ЛУ. У пациенток с высокой васкуляризацией (≥ 60 сосу-

дов) отмечались худшие показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Многомерный анализ подтвердил, что плотность микрососудов значимо и независимо коррелирует с общей выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования [40].

Е. Kiliç, A. Y. Bahar [41] ретроспективно изучили 151 случай ЭАК после гистерэктомии в период с 2005 по 2020 г. Плотность микрососудов определяли во внутриопухолевых (самая плотная сосудистая область) и периферических областях с использованием иммуногистохимической реакции с антителами к CD31. Большой размер опухоли, глубокая инвазия миометрия, высокая степень злокачественности, инвазия шейки матки, метастазы в ЛУ, стадии III–IV, значительная лимфоваскулярная инвазия и общая выживаемость имели значительную связь с внутри- и внеопухолевой васкуляризацией. Возраст и лимфоплазматическая инфильтрация имели только слабое значение для внеопухолевого ангиогенеза. Показатели вне- и внутриопухолевых микрососудов имели очень высокую (почти идеальную) положительную корреляцию между собой ($\kappa=0,870$). Инвазия шейки матки, стадии III–IV, высокая степень злокачественности, внутриопухолевая и внеопухолевая плотность микрососудов коррелировали с более низкой общей выживаемостью при многомерном анализе. В другом исследовании 40 образцов ЭАК были получены от ранее не леченных пациенток. Ангиогенез в опухоли оценивали на основании подсчета микрососудов. Плотность кровеносных микрососудов была связана со стадией FIGO IIIc, инвазией лимфатического пространства, метастазами в ЛУ и яичники, степенью злокачественности [42].

S. Wagatsuma et al. [43] изучали ангиогенез с применением иммуногистохимического окрашивания эндотелиальных клеток на фактор фон Виллебранда в случайном участке инвазивного края первичной ЭАК у 93 пациенток. Микрососуды подсчитывали в наиболее интенсивных участках неоваскуляризации. Высокое количество микрососудов (≥ 110 на площади $0,9 \text{ мм}^2$) значимо коррелировало с хирургической стадией III и IV, степенью злокачественности III, поражением ЛУ и более низкой выживаемостью. Многофакторный анализ показал, что хирургическая стадия III и IV, градация злокачественности III, инвазия более половины миометрия и высокое количество микрососудов являются независимыми факторами прогноза у больных с ЭАК.

Была оценена связь между ангиогенезом, выживаемостью и клинико-патологическими параметрами у 60 женщин, у которых в период с 1993 по 1998 г. диагностирована ЭАК. Все образцы были иммуногистологически окрашены на антиген, связанный с фактором VIII. Область с наиболее интенсивной микрососудистой сетью определяли при малом увеличении ($\times 100$), а количество

микрососудов в ней – при $\times 200$. Средняя плотность кровеносных микрососудов составляла $26,2 \pm 13,0$ (6–68) и считалась высокой, когда было >30 объектов на единице площади среза, средней – от 15 до 30, низкой – при <15 . Выявлена положительная корреляция между увеличением плотности сосудов и стадией опухолевого процесса, а также с метастазами в ЛУ. Не было различий между васкуляризацией и возрастом, гистотипом и степенью злокачественности, лимфоваскулярной инвазией. Сосудистая плотность не менялась в зависимости от глубины инвазии миометрия. Была значительная разница в выживаемости пациенток между группами с низкой и высокой васкуляризацией, усиление ангиогенеза оказалось связанным с поздней стадией и снижением выживаемости. Однако плотность микрососудов, по данным многомерного анализа, не являлась независимым прогностическим фактором [44].

O. Erdem et al. [45] исследовали связь экспрессии CD34 как показателя плотности микрососудов с традиционными клинико-патологическими прогностическими переменными при ЭАК (гистологический тип, степень, глубина инвазии миометрия, ангиолимфатическая инвазия, поражение ЛУ). В образцах от 63 пациенток среднее значение плотности кровеносных сосудов ($64,38 \pm 28,71$ микрососудов в поле зрения при $\times 200$) не было связано с какими-либо клинико-патологическими факторами. При анализе выживаемости обнаружено, что наиболее значимыми прогностическими показателями являются высокие и средние значения васкуляризации.

Другие исследователи также обнаружили связь васкуляризации при ЭАК только с отдельными, зачастую единичными клинико-гистологическими и прогностическими показателями. Была проанализирована иммуноэкспрессия маркеров ангиогенеза и пролиферации клеток в 50 образцах ЭАК. Плотность CD105+ (endoglin, эндоглин) микрососудов и индекс пролиферации Ki67 были выше при ЭАК высокой степени злокачественности и поздней стадии [46].

G. Guşet et al. [47] включили в исследование образцы тканей 54 пациенток с ЭАК. Плотность микрососудов оценивали с применением антител к CD34 в наиболее интенсивных областях неоваскуляризации. Обнаружено, что плотность микрососудов при высокодифференцированном ЭАК была ниже, чем при средне- и низкодифференцированном раке. Плотность микрососудов у женщин с ЭАК I стадии была меньше, чем при ЭАК II–III стадиях. Не наблюдали значимой разницы между содержанием микрососудов у пациенток без и с метастазами в ЛУ. Повышенная васкуляризация связана с развитием и агрессивностью ЭАК и является важным индикатором плохого прогноза.

У 90 пациенток средняя плотность микрососудов в поле зрения при $\times 200$ при использовании

CD105 составила $32,87 \pm 19,99$, для CD34 – $55,46 \pm 31,25$, между этими двумя маркерами отмечена положительная корреляция. Что касается клинко-патологических переменных (возраст, стадия, гистологический тип, степень, глубина инвазии в миометрий, инвазия в лимфоваскулярное пространство, метастазы в ЛУ и общая выживаемость), ни одно из сравнений не оказалось значимым в течение среднего периода наблюдения, равного 60,5 мес [48].

Из 55 исследованных случаев ЭАК 10 образцов сложной гиперплазии эндометрия с атипией и 10 образцов гиперплазии без атипии были иммуногистохимически окрашены на эндоглин и CD31. Положительно окрашенные микрососуды подсчитывали в наиболее васкуляризованных очагах в поле зрения при $\times 400$ в каждом образце. Выявлена положительная корреляция количества сосудов, экспрессирующих эндоглин и CD31, с дифференцировкой клеточных элементов опухоли и глубиной инвазии. Однако только количество эндоглина значимо коррелировало с наличием ангиолимфатической инвазии, метастазов в ЛУ и стадией опухоли [49].

Высокая плотность кровеносных микрососудов, а также HIF-1 α могут быть связаны с рецидивом заболевания и агрессивностью опухоли. Плотность сосудов изучалась при первичной и рецидивирующей ЭАК. Всего исследовано 65 первичных опухолей у пациенток с рецидивом ЭАК (n=40) и без рецидива (n=25), дополнительно оценены еще 23 рецидивные опухоли. Иммуногистохимический анализ проводили на ткани опухоли, залитой в парафин. Плотность кровеносных микрососудов определяли количественным анализом CD31/FVIII+ объектов. В целом по группам содержание сосудов и HIF-1 α существенно не различалось в первичных опухолях пациенток с рецидивом от ЭАК без рецидива. Экспрессия сосудов и HIF-1 α не является независимыми прогностическими маркерами рецидивирующей ЭАК [8].

Большинство исследователей для выявления кровеносных сосудов использовали антигены CD31 и CD34, несколько реже CD105, фактор фон Виллебранда и фактор свертывания крови VIII. Обычно определяли плотность кровеносных сосудов на какой-то произвольной площади среза опухоли с визуальной максимальной васкуляризацией («горячие» точки), поэтому для сравнения результатов различных публикаций между собой и со своими данными требуется перерасчет. Показатели вне- и внутриопухолевых микрососудов имеют очень высокую положительную корреляцию между собой, в связи с этим не имеет большого значения, где определена васкуляризация ЭАК: в центре опухолевого узла или на его периферии.

По разным данным, сосудистая плотность коррелирует с поздней стадией ЭАК, высокой степенью злокачественности, инвазией миометрия,

поражением шейки матки, придатков, прорастанием сосудов, метастазами в ЛУ, присутствием раковых клеток в перитонеальной жидкости, низкой общей выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования опухоли. При этом есть публикации, отрицающие связь васкуляризации с гистотипом и степенью дифференцировки опухоли, лимфоваскулярной инвазией, метастазами в ЛУ, глубиной прорастания миометрия и даже утверждающие, что плотность микрососудов не является независимым прогностическим фактором. Таким образом, до настоящего времени нет единого мнения, о чем свидетельствует низкая или высокая васкуляризация ЭАК.

Методы терапии рака эндометрия, связанные с воздействием на ангиогенез

Зависимость ЭАК от биомолекулярных механизмов, участвующих в прогрессировании опухоли, таких как ангиогенез и пролиферация эндотелиоцитов, является фактором, который может способствовать улучшению результатов лечения у пациенток [46]. Из-за важности ангиогенеза для роста опухоли активно разрабатывается антиангиогенная терапия. Основными классами антиангиогенных агентов являются моноклональные антитела против VEGF (например, бевацизумаб), VEGFR (афлиберцепт), ингибиторы рецептора ангиопоэтина-Tie2 (требананиб) и ингибиторы тирозинкиназы (бриваниб, цедираниб, нинтеданиб, сунитиниб и ленватиниб) [50]. Хотя эти препараты клинически активны при различных солидных опухолях, их применение связано с побочными эффектами: гипертонией, тромбозом, эмболией, кровотечением, нарушением заживления ран, протеинурией, перфорацией кишечника и расстройствами ЦНС, что в ряде случаев приводит к прекращению лечения [51]. Более того, многие опухоли либо изначально устойчивы, либо постепенно развивают адаптивную устойчивость к терапии, ингибирующей VEGF [52].

Другой группой антиангиогенных средств, оцениваемых в клинических исследованиях для применения у пациенток с ЭАК, являются ингибиторы тирозинкиназы VEGFR. Нинтеданиб продемонстрировал умеренную активность с частотой объективного ответа 9,4 % при лечении распространенного или рецидивирующего ЭАК и не достиг основной конечной эффективности [53].

Анлотиниб – новый пероральный низкомолекулярный многоцелевой ингибитор тирозинкиназы, участвующий в ангиогенезе. Данные от 249 пациенток, получавших анлотиниб по поводу персистирующего, рецидивирующего или метастатического рака шейки матки, ЭАК или рака яичников, были собраны в 17 центрах с августа 2018 г., средняя продолжительность наблюдения составила 14,5 мес. Препарат назначали перорально с 1-го по 14-й день каждые 3 нед до прогрессирования заболевания, неперено-

симой токсичности или смерти. Более высокая кумулятивная доза анлотиниба (>700 мг) в целом была связана с более длительной выживаемостью без прогрессирования при распространенном гинекологическом раке. Наиболее частым нежелательным явлением, связанным с приемом анлотиниба, была боль/артралгия (18,3 %). Анлотиниб перспективен в лечении пациенток с распространенным гинекологическим раком с определенной эффективностью и приемлемой безопасностью [54].

Афлиберцепт служит рецептором-ловушкой с высоким сродством для связывания VEGF. В клиническом исследовании II фазы у больных с гинекологическими опухолями препарат соответствовал параметрам эффективности, определенным до начала исследования, но при клиническом применении наблюдалась значительная токсичность [55].

Иммунологические контрольные «точки» (immunological checkpoints) – система ингибиторных механизмов, которые регулируют активацию иммунного ответа, препятствуя запуску аутоиммунных процессов, а также модулируют его, уменьшая повреждения в органах и тканях, вызванные иммунными клетками. В процессе канцерогенеза иммунные контрольные точки (ИКК) часто активируются и ослабляют противоопухолевый иммунный ответ. Ингибиторы ИКК эффективны против метастатических опухолей и улучшают показатели выживаемости. Недавние клинические испытания сообщают о многообещающей эффективности ингибиторов ИКК при некоторых онкогинекологических заболеваниях. В настоящее время в стадии разработки находятся ингибиторы ИКК, такие как химерные Т-клеточные рецепторы и Т-клетки, нацеленные на антигены опухолей эндометрия. Молекулярный механизм, лежащий в основе эффектов ингибиторов ИКК, особенно в сочетании с химиотерапией, лучевой терапией, ингибиторами ангиогенеза и поли-АДФ-рибозополимеразы (PARP), окончательно не определен и требует изучения [56].

Важность ангиогенеза для развития и прогрессирования ЭАК доказывает целесообразность изучения влияния на процесс образования сосудов в комплексе противоопухолевых терапевтических мер. В последнее время созданы препараты, действующие как непосредственно на процессы ангиогенеза, так и на индукторы, факторы и рецепторы, контролирующие рост сосудов. К сожалению, подобные средства обладают достаточно высокой токсичностью, и к ним быстро развивается резистентность.

Лимфангиогенез и изменения васкуляризации лимфатических узлов при карциноме эндометрия

Как было отмечено, изменения васкуляризации опухоли происходят при воздействии различных

факторов и релизов, продуцируемых как самими раковыми клетками, так и окружающими тканями при их гипоксии [6, 8, 32]. Известно, что VEGF стимулирует не только гемангиогенез, но и образование и рост лимфатических сосудов [26, 27, 57]. Эти цитокины диссеминируются по организму и должны проявить свое про- и антиангиогенное действие в отдаленных органах и тканях. В связи с этим является целесообразным изучение ангиогенеза в местах, отдаленных от первичного опухолевого очага, в первую очередь в регионарных ЛУ. Не исключено, что по изменениям их васкуляризации станут возможными предсказание активности ангиогенеза в первичной опухоли и прогноз как течения заболевания, так и эффективности его лечения [58, 59].

Чем дольше существует опухоль, тем более длительное время будут происходить продукция проангиогенных цитокинов и их воздействие на ЛУ. Чем больше размер опухоли, тем более выражена ее гипоксия и более значительна выработка веществ, стимулирующих ангиогенез, и тем сильнее должно быть выражено воздействие этих факторов на рост сосудов в различных структурах ЛУ. Выраженность сосудистой сети в увеличенном и взятом на биопсию ЛУ может являться симптомом развития злокачественной опухоли в регионе лимфооттока даже при отсутствии метастазов. По степени увеличения количества сосудов в ЛУ, по-видимому, можно косвенно судить о длительности процесса и о размере самой опухоли [59].

В ретроспективном исследовании «случай-контроль» мультиплексная иммуногистохимия была проведена на 38 образцах тканей тела матки, полученных от женщин в пременопаузе. В пролиферативной фазе плотность кровеносных и лимфатических сосудов была выше в эктопическом и эутопическом эндометрии больных аденомиозом, чем в эндометрии контрольной группы. Относительное количество кровеносных сосудов без гладкомышечного α -актина (α SMA) также было выше в эутопическом и эктопическом эндометрии при аденомиозе. Уровень интенсивности окрашивания VEGF был очень высоким в миометрии, но не различался между пациентками с аденомиозом и с контрольной группой. При аденомиозе в эндометрии отмечено усиление ангио- и лимфангиогенеза [57].

Н.К. Maghraby et al. [60] изучали опухолевый лимфангиогенез в 55 случаях ЭАК. Положительно окрашенные D2-40 (podoplanin, маркер лимфатических сосудов) микрососуды подсчитывали в наиболее васкуляризованных очагах на площади 0,17 мм² при $\times 400$. Лимфоваскулярная инвазия обнаружена у 20 пациенток, но количество перитуморальных лимфатических сосудов было значительно выше, чем внутри опухоли, – 17 ± 7 vs 5 ± 4 на единице площади среза. Количество перитуморальных лимфатических сосудов значи-

мо коррелировало с дифференцировкой опухоли, лимфоваскулярной инвазией и метастазами в ЛУ, однако корреляция со стадией заболевания была слабой. Внутритропухлевая лимфоваскулярная инвазия также была в значительной степени связана с метастазами в ЛУ.

Несмотря на многочисленность результатов исследований, посвященных изучению формирования кровеносных сосудов, и единичные данные о лимфангиогенезе при ЭАК, в литературе полностью отсутствуют итоги изучения ангиогенеза и изменений васкуляризации регионарных и отдаленных ЛУ при гинекологическом раке.

Связь между основными молекулярными подтипами и клиническими особенностями эндометриоидной аденокарциномы

Рак эндометрия и мутации в гене POLE

Ген POLE кодирует каталитическую субъединицу ДНК-полимеразы ε. Этот белок отвечает за синтез ведущей нити в процессе репликации ДНК в S-фазе клеточного цикла. POLE – белок, играющий критически важную роль в поддержании геномной стабильности. У пациенток при ЭАК с мутацией гена POLE наблюдали улучшение общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Опухоли с мутацией POLE в основном имели эндометриоидную гистологию и были значимо связаны с инвазией менее половины глубины миометрия. Мутации POLE служат важным биомаркером благоприятного прогноза при ЭАК, опухоли характеризуются высокой степенью злокачественности, ранней стадией и отличаются низкой вероятностью метастазирования в ЛУ [61, 62].

Микросателлитная нестабильность при карциноме эндометрия

Микросателлитная нестабильность (MSI, microsatellite instability) – нарушение стабильности генома из-за дефектов в системе MMR (mismatch repair, система репарации неспаренных оснований – система, отвечающая за распознавание и удаление ошибочно спаренных оснований, которые образуются в результате нарушений в процессах репликации и рекомбинации ДНК), характеризующееся широким спектром полиморфизмов длин микросателлитных повторов. Когда работа MMR-системы нарушена, то происходят накопление ошибок, как следствие, нарушение стабильности генома и появление множественных мутаций-триггеров канцерогенеза.

W. Ju et al. [63] у 50 пациенток с ЭАК обнаружили значительную корреляцию между статусом MSI и потерей экспрессии hMLH1 и hMSH2 (гены белков восстановления несоответствия ДНК). Не найдено значимой связи между статусом MSI и клинико-патологическими параметрами, включая возраст, степень дифференцировки, стадию, глубину инвазии в миометрий, инвазию в лимфатическое пространство, поражение ЛУ или состояние брю-

шины. Однако обнаружены значимые корреляции между потерей hMLH1 и более низким гистологическим классом, а также отсутствием инвазии лимфатического пространства.

MSI была обнаружена в 10 из 89 (11 %) образцов ЭАК, из них в одном случае наблюдали потерю hMLH1 и hMSH2, а у 5 из 10 – только hMLH1. MSI с потерей hMLH1 часто диагностирована при ЭАК III–IV стадий по FIGO и при наличии очагов некроза. Фенотип MSI наблюдается в небольшой подгруппе ЭАК, и это часто связано с потерей экспрессии hMLH1, но лишь в редких случаях с дефектами hMSH2 [64].

Однако, по данным L.H. Honoré et al. [65], MSI положительно коррелировала со степенью злокачественности, атрофией эндометрия, плоскоклеточной метаплазией, поражением перешейка, глубиной инвазии в миометрий, сосудистой инвазией, распространением опухоли за пределы матки и внематочной ангиолимфатической инвазией у 218 больных с ЭАК. Не выявлено значимой корреляции с развитием ЭАК на фоне аденомиоза, муцинозной метаплазией, размером опухоли, поражением роговицы, гипертрофией шейки матки, прорастанием серозной оболочки матки и лимфоидной реакцией. По данным L.L. Li et al. [62], у больных с высокой MSI, по результатам предоперационного обследования, неэндометриоидный рак был независимым фактором риска метастазирования в ЛУ.

Некоторые случаи ЭАК имеют характерный морфологический фенотип, характеризующийся образованием микрокистозных, удлинённых и фрагментированных желез, что является признаком эпителиально-мезенхимального перехода. C.J. Stewart et al. [66] оценивали MSI в 33 образцах ЭАК низкой степени злокачественности с подобными изменениями, результаты сравнивали с 33 наблюдениями, демонстрирующими «традиционный» паттерн. В целом MSI идентифицирована в 20 % образцов, но не коррелировала с фенотипом изменённых желез.

Идентификация биомаркеров, связанных с эффективностью лечения ИКК, может отобрать пациентов, которые с большей вероятностью ответят на эту терапию. Высокий уровень MSI может быть связан с реакцией на блокаду ИКК, а о значительной MSI может свидетельствовать повышенное количество опухолеассоциированных CD3+ и CD8+ лимфоцитов [67].

Эндометриоидная аденокарцинома и мутации в гене CTNNB1

Кодируемый геном CTNNB1 β-катенин – белок, участвующий в клеточной адгезии и в регуляции экспрессии генов. Мутации и сверхэкспрессия β-катенина связаны со многими видами рака, включая ЭАК, что предполагает его роль в контроле клеточной пролиферации или гибели клеток [68]. Примерно 90 % случаев ЭАК имеют, по крайней

мере, одну мутацию в гене CTNNB1. Мутации в генах, связанных с опухолями, могут быть идентифицированы в периферической крови. Однако неясно, является ли повторное появление мутации предиктором рецидива [69].

Валидированные мутации были обнаружены в 91 из 100 случаев ЭАК, изменения гена CTNNB1 идентифицированы только в 21 % наблюдений. Эти мутации были связаны с молодым возрастом, эндометриоидной гистологией и лучшей выживаемостью [70]. Инвазия миометрия микрокистозными, удлиненными и фрагментированными железами не оказывает независимого влияния на риск рецидива при ранней стадии ЭАК, часто наблюдается при опухолях низкой степени злокачественности и не связана с мутациями CTNNB1 в 92,2 % [71].

Из выборки в 253 случая ЭАК I стадии опухолевые мутации CTNNB1 присутствовали у 45 (18 %) женщин. У пациенток с низким риском, не получавших адъювантную терапию, наличие мутации CTNNB1 не оказывало существенного влияния на безрецидивную выживаемость (11,3 без мутации vs 8,1 года с мутацией; $p=0,65$). Когда безрецидивная выживаемость была стратифицирована по статусу мутации CTNNB1 и адъювантной терапии, у пациенток с мутациями CTNNB1 и без адъювантной терапии была самая низкая безрецидивная выживаемость – 1,6 года, далее следовали пациентки с мутациями CTNNB1, получавшие адъювантную терапию (4,0 года), и без мутаций с адъювантной терапией и без нее (8,5 и 7,2 года соответственно). Таким образом, адъювантная терапия связана с улучшением безрецидивной выживаемости при опухолевых мутациях в CTNNB1 [72].

Ранее эти же авторы [73] по данным многомерного анализа показали низкую безрецидивную выживаемость у пациенток с ЭАК I–II клинических стадий с мутацией CTNNB1. Опухоли, мутантные по гену CTNNB1, чаще имели I–II степени злокачественности и были ассоциированы с более выраженной инвазией опухоли в миометрий и лимфоваскулярной инвазией. Мутационный анализ гена CTNNB1 может помочь выявить подгруппу пациенток с ЭАК ранней стадии и низкой степенью злокачественности, которые подвержены высокому риску рецидива.

Мутации в гене TP53 при раке эндометрия

Белок p53 является транскрипционным фактором, регулирующим клеточный цикл. Он выполняет функцию супрессора образования злокачественных опухолей, соответственно, ген TP53 является антионкогеном, его мутации выявляются в клетках около 50 % злокачественных опухолей [74, 75]. Транскрипционная экспрессия гена TP53 снижена при эндометриозе и эндометриоидной карциноме яичника, но значительно увеличивается при ЭАК, по сравнению с нормальным эндометрием [76].

При анализе 100 образцов ЭАК, полученных хирургическим путем, мутации гена TP53 присутствовали в 30 % случаев и были связаны с поздней стадией, высоким риском рецидива и плохой общей выживаемостью [70]. По мнению М.А. Brett et al. [77], статус TP53 является наиболее важным прогностическим биомаркером при ЭАК. Мутантный тип p53 наблюдали в 100 % случаев ($n=126$) при ЭАК III стадии, все пациентки имели неблагоприятный исход. По данным К.С. Kurnit et al. [73], мутация TP53 при ЭАК также ассоциирована с низкой безрецидивной выживаемостью. Вместе с этим, мутация TP53 повышает радиорезистентность клеточных элементов карциномы эндометрия *in vitro* [78].

Влияние гипоксии на экспрессию TP53 оценивали на различных линиях клеток рака эндометрия (ECC-1), Ishikawa (полученных из аденокарциномы) и AN3CA (полученных из метастазов в ЛУ). Экспрессия HIF-1 α хорошо коррелировала с уровнями экспрессии TP53 в первичных опухолях, но не при рецидивах. Уровни белка TP53 были самыми высокими в клетках AN3CA. Гипоксические условия индуцировали белок TP53 в клетках ECC-1 и Ishikawa, но не в метастатических опухолевых клетках AN3CA [8].

Таким образом, нет однозначного мнения о взаимосвязи большинства клиничко-патологических факторов с основными молекулярными подтипами ЭАК. Можно отметить, что мутации гена POLE служат признаком благоприятного прогноза при ЭАК, опухоли характеризуются ранней стадией, реже метастазируют в ЛУ, но при этом диагностируются высокие степени злокачественности. Изменения гена TP53 однозначно связаны с поздней стадией, высоким риском рецидива и плохой общей выживаемостью. Часть исследователей отмечает отсутствие зависимости большинства клинических показателей от выраженности MSI. Однако, по другим данным, MSI положительно коррелирует со степенью злокачественности, атрофией эндометрия, плоскоклеточной метаплазией, поражением перешейка, глубиной инвазии в миометрий, сосудистой инвазией, распространением опухоли за пределы матки и внематочной ангиолимфатической инвазией. Некоторые работы показывают достаточно частую встречаемость (~90 %) мутаций гена CTNNB1 при ЭАК. Тогда как есть результаты, согласно которым только в 18–21 % образцов ЭАК можно зарегистрировать указанные изменения.

Заключение

Ангиогенез представляет собой важный этап в патогенезе появления, прогрессирования и метастазирования ЭАК, и изучение васкуляризации опухоли дает возможность для улучшения диагностики и персонализированного подхода к лечению. По разным данным, сосудистая плотность коррелирует с высокой стадией ЭАК, низкой дифференцировкой,

инвазией миометрия, поражением шейки матки, придатков, прорастанием сосудов, метастазами в ЛУ, присутствием раковых клеток в перитонеальной жидкости, низкой общей выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования опухоли. При этом есть публикации, отрицающие связь васкуляризации с гистотипом и степенью дифференцировки опухоли, лимфоваскулярной инвазией, метастазами в ЛУ, глубиной прорастания миометрия и даже

доказывающие, что плотность микрососудов не является независимым прогностическим фактором. Несмотря на многочисленность исследований, посвященных изучению формирования кровеносных сосудов, и единичные данные о лимфангиогенезе при ЭАК, в литературе полностью отсутствуют результаты изучения ангиогенеза и изменений васкуляризации регионарных и отдаленных ЛУ при гинекологическом раке.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Abdelmaksoud N.M., El-Mahdy H.A., Ismail A., Elsakka E.G.E., El-Husseiny A.A., Khidr E.G., Ali E.M., Rashed M.H., El-Demerdash F.E., Doghish A.S. The role of miRNAs in the pathogenesis and therapeutic resistance of endometrial cancer: a spotlight on the convergence of signaling pathways. *Pathol Res Pract*. 2023; 244. doi: 10.1016/j.prp.2023.154411.
2. Khan N.A., ElSORI D., Rashid G., Tamanna S., Chakraborty A., Farooqi A., Kar A., Sambyal N., Kamal M.A. Unraveling the relationship between the renin-angiotensin system and endometrial cancer: a comprehensive review. *Front Oncol*. 2023; 13. doi: 10.3389/fonc.2023.1235418.
3. Al-Kuraishy H.M., Al-Maiah T.J., Al-Gareeb A.I., Alexiou A., Papadakis M., Saad H.M., Batiha G.E. The possible role furin and furin inhibitors in endometrial adenocarcinoma: A narrative review. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2024; 7(1). doi: 10.1002/cnr2.1920.
4. Carmeliet P., Jain R.K. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*. 2000; 407(6801): 249–57. doi: 10.1038/35025220.
5. Yetkin-Arik B., Kastelein A.W., Klaassen I., Jansen C.H.J.R., Latul Y.P., Vittori M., Biri A., Kahraman K., Griffioen A.W., Amant F., Lok C.A.R., Schlingemann R.O., van Noorden C.J.F. Angiogenesis in gynecological cancers and the options for anti-angiogenesis therapy. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2021; 1875(1). doi: 10.1016/j.bbcan.2020.188446.
6. Semenza G.L. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3(10): 721–32. doi: 10.1038/nrc1187.
7. Bhosale N.M., Arakeri S.U., Reddy A.K., Mudanur S.R. Endometrial blood vessel morphometry in patients presenting with abnormal uterine bleeding. *Indian J Pathol Microbiol*. 2022; 65(4): 844–50. doi: 10.4103/ijpm.ijpm_89_21.
8. Pijnenborg J.M., Wijnakker M., Hagelstein J., Delvoux B., Groothuis P.J. Hypoxia contributes to development of recurrent endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2007; 17(4): 897–904. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.00893.x.
9. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Afanas'ev S.G., Kishkina A.Y., Spirina L.V. The role of metabolic syndrome variant in the malignant tumors progression. *Diabetes Metab Syndr*. 2018; 12(5): 807–12. doi: 10.1016/j.dsx.2018.04.028.
10. Wang P.P., He X.Y., Wang R., Wang Z., Wang Y.G. High leptin level is an independent risk factor of endometrial cancer: a meta-analysis. *Cell Physiol Biochem*. 2014; 34(5): 1477–84. doi: 10.1159/000366352.
11. Ellis P.E., Barron G.A., Bermano G. Adipocytokines and their relationship to endometrial cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2020; 158(2): 507–16. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.05.033.
12. Boron D., Nowakowski R., Grabarek B.O., Zmarzły N., Oplawski M. Expression Pattern of Leptin and Its Receptors in Endometrioid Endometrial Cancer. *J Clin Med*. 2021; 10(13): 2787. doi: 10.3390/jcm10132787.
13. Kang Y.E., Kim J.M., Joung K.H., Lee J.H., You B.R., Choi M.J., Ryu M.J., Ko Y.B., Lee M.A., Lee J., Ku B.J., Shong M., Lee K.H., Kim H.J. The Roles of Adipokines, Proinflammatory Cytokines, and Adipose Tissue Macrophages in Obesity-Associated Insulin Resistance in Modest Obesity and Early Metabolic Dysfunction. *PLoS One*. 2016; 11(4). doi: 10.1371/journal.pone.0154003.
14. Zhou W., Guo S., Gonzalez-Perez R.R. Leptin pro-angiogenic signature in breast cancer is linked to IL-1 signalling. *Br J Cancer*. 2011; 104(1): 128–37. doi: 10.1038/sj.bjc.6606013.
15. Gonzalez-Perez R.R., Lanier V., Newman G. Leptin's Pro-Angiogenic Signature in Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2013; 5(3): 1140–62. doi: 10.3390/cancers5031140.
16. Park H.Y., Kwon H.M., Lim H.J., Hong B.K., Lee J.Y., Park B.E., Jang Y., Cho S.Y., Kim H.S. Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro. *Exp Mol Med*. 2001; 33(2): 95–102. doi: 10.1038/emmm.2001.17.
17. Guo S., Liu M., Wang G., Torroella-Kouri M., Gonzalez-Perez R.R. Oncogenic role and therapeutic target of leptin signaling in breast cancer and cancer stem cells. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1825(2): 207–22. doi: 10.1016/j.bbcan.2012.01.002.

18. Baumann K.E., Siamakpour-Reihani S., Dottino J., Dai Y., Bentley R., Jiang C., Zhang D., Sibley A.B., Zhou C., Berchuck A., Owzar K., Bae-Jump V., Secord A.A. High-fat diet and obesity are associated with differential angiogenic gene expression in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2023; 179: 97–105. doi: 10.1016/j.ygyno.2023.11.002.
19. Michalczyk K., Niklas N., Rychlicka M., Cymbaluk-Ploska A. The Influence of Biologically Active Substances Secreted by the Adipose Tissue on Endometrial Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11(3): 494. doi: 10.3390/diagnostics11030494.
20. Yu Z., Zhang Q., Wei S., Zhang Y., Zhou T., Zhang Q., Shi R., Zinovkin D., Pranjal Z.I., Zhang J., Wang H. CD146+CAFs promote progression of endometrial cancer by inducing angiogenesis and vasculogenic mimicry via IL-10/JAK1/STAT3 pathway. *Cell Commun Signal*. 2024; 22(1): 170. doi: 10.1186/s12964-024-01550-9.
21. Ротин Д.Л., Титов К.С., Казаков А.М. Васкулогенная мимикрия при меланоме: молекулярные механизмы и клиническое значение. *Российский биотерапевтический журнал*. 2019; 18(1): 16–24. [Rotin D.L., Titov K.S., Kazakov A.M. Vasculogenic mimicry in melanoma: molecular mechanisms and clinical significance. *Russian Journal of Biotherapy*. 2019; 18(1): 16–24. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9784-2019-18-1-16-24.
22. Лапкина Е.З., Есимбекова А.Р., Рукуша Т.Г. Васкулогенная мимикрия. *Архив патологии*. 2023; 85(6): 62–9. [Lapkina E.Z., Esimbekova A.R., Ruksha T.G. Vasculogenic mimicry. *Archive of Pathology*. 2023; 85(6): 62–9. (in Russian)]. doi: 10.17116/20238506162.
23. Hashimoto I., Kodama J., Seki N., Hongo A., Miyagi Y., Yoshinouchi M., Kudo T. Macrophage infiltration and angiogenesis in endometrial cancer. *Anticancer Res*. 2000; 20(6C): 4853–6.
24. Soeda S., Nakamura N., Ozeki T., Nishiyama H., Hojo H., Yamada H., Abe M., Sato A. Tumor-associated macrophages correlate with vascular space invasion and myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2008; 109(1): 122–8. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.12.033.
25. Espinosa L., José Carnicer M., Catasus L., Canet B., D'angelo E., Zannoni G.F., Prat J. Myometrial invasion and lymph node metastasis in endometrioid carcinomas: tumor-associated macrophages, microvessel density, and HIF1A have a crucial role. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34(11): 1708–14. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181f32168.
26. Pugh C.W., Ratcliffe P.J. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. *Nat Med*. 2003; 9(6): 677–84. doi: 10.1038/nm0603-677.
27. Shibuya M. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies. *Genes Cancer*. 2011; 2(12): 1097–105. doi: 10.1177/1947601911423031.
28. Nishida N., Yano H., Nishida T., Kamura T., Kojiro M. Angiogenesis in cancer. *Vasc Health Risk Manag*. 2006; 2(3): 213–9. doi: 10.2147/vhrm.2006.2.3.213.
29. Wang J., Taylor A., Showell R., Trivedi P., Horimoto Y., Bagwan I., Ewington L., Lam E.W., El-Bahrawy M.A. Expression profiling and significance of VEGF-A, VEGFR2, VEGFR3 and related proteins in endometrial carcinoma. *Cytokine*. 2014; 68(2): 94–100. doi: 10.1016/j.cyt.2014.04.005.
30. Bottaro D.P., Liotta L.A. Cancer: Out of air is not out of action. *Nature*. 2003; 423(6940): 593–5. doi: 10.1038/423593a.
31. Guo S., Colbert L.S., Fuller M., Zhang Y., Gonzalez-Perez R.R. Vascular endothelial growth factor receptor-2 in breast cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2010; 1806(1): 108–21. doi: 10.1016/j.bbcan.2010.04.004.
32. Mori H., Nishida H., Kusaba T., Kawamura K., Oyama Y., Daa T. Clinicopathological correlations of endometrioid and clear cell carcinomas in the uterus and ovary. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102(37). doi: 10.1097/MD.00000000000035301.
33. Wang X.X., Hua T., Wang H.B. Estrogen receptor-related receptor γ suppresses hypoxia-induced angiogenesis by regulating VEGFA in endometrial cancer. *Gynecol Endocrinol*. 2023; 39(1). doi: 10.1080/09513590.2023.2264411.
34. Mieszal K., Lawicki S., Szmitskowski M. Przydatność oznaczania metaloproteinaz (MMPs) i ich inhibitorów (TIMPs) w diagnostyce nowot-

worów narządu rodowego [The utility of metalloproteinases (MMPs) and their inhibitors (TIMPs) in diagnostics of gynecological malignancies]. *Pol Merkuri Lekarski*. 2016; 40(237): 193–7. Polish.

35. Ewington L., Taylor A., Sriraksa R., Horimoto Y., Lam E.W., El-Bahravy M.A. The expression of interleukin-8 and interleukin-8 receptors in endometrial carcinoma. *Cytokine*. 2012; 59(2): 417–22. doi: 10.1016/j.cyt.2012.04.036.

36. Kotowicz B., Fuksiewicz M., Jonska-Gmyrek J., Berezowska A., Radziszewski J., Bidzinski M., Kowalska M. Clinical significance of pre-treatment serum levels of VEGF and its receptors, IL-8, and their prognostic value in type I and II endometrial cancer patients. *PLoS One*. 2017; 12(10). doi: 10.1371/journal.pone.0184576.

37. Kim C.S., Park H.S., Kawada T., Kim J.H., Lim D., Hubbard N.E., Kwon B.S., Erickson K.L., Yu R. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30(9): 1347–55. doi: 10.1038/sj.ijo.0803259.

38. Ozaalp S., Yalcin O.T., Acikalin M., Tanir H.M., Oner U., Akkoyunlu A. Microvessel density (MVD) as a prognosticator in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2003; 24(3–4): 305–8.

39. Wang J.Z., Xiong Y.J., Man G.C.W., Chen X.Y., Kwong J., Wang C.C. Clinicopathological and prognostic significance of blood microvessel density in endometrial cancer: a meta-analysis and subgroup analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2018; 297(3): 731–40. doi: 10.1007/s00404-018-4648-1.

40. Kaku T., Kamura T., Kinukawa N., Kobayashi H., Sakai K., Tsuruchi N., Saito T., Kawachi S., Tsuneyoshi M., Nakano H. Angiogenesis in endometrial carcinoma. *Cancer*. 1997; 80(4): 741–7. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19970815)80:4<741::aid-cncl13>3.0.co;2-t.

41. Kilinc E., Bahar A.Y. The Value of Intratumoral and Extratumoral Microvessel Density for the Tumor-dominated Area in the Endometrial Carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2022; 30(7): 501–8. doi: 10.1097/PAI.0000000000001044.

42. Watanabe M., Aoki Y., Kase H., Tanaka K. Heparanase expression and angiogenesis in endometrial cancer. *Gynecol Obstet Invest*. 2003; 56(2): 77–82. doi: 10.1159/000072821.

43. Wagatsuma S., Konno R., Sato S., Yajima A. Tumor angiogenesis, hepatocyte growth factor, and c-Met expression in endometrial carcinoma. *Cancer*. 1998; 82(3): 520–30. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19980201)82:3<520::aid-cncl14>3.0.co;2-3.

44. Ozuysal S., Bilgin T., Ozan H., Kara H.F., Oztürk H., Ercan I. Angiogenesis in endometrial carcinoma: correlation with survival and clinicopathologic risk factors. *Gynecol Obstet Invest*. 2003; 55(3): 173–7. doi: 10.1159/000071533.

45. Erdem O., Erdem M., Dursun A., Akyol G., Erdem A. Angiogenesis, p53, and bcl-2 expression as prognostic indicators in endometrial cancer: comparison with traditional clinicopathologic variables. *Int J Gynecol Pathol*. 2003; 22(3): 254–60. doi: 10.1097/01.PGP.0000070850.25718.A5.

46. Drocaş I., Crăiţoiu Ş., Stepan A.E., Iliescu D.G., Drocaş I.A., Stepan M.D. The analysis of hormonal status and vascular and cell proliferation in endometrial endometrial adenocarcinomas. *Rom J Morphol Embryol*. 2022; 63(1): 113–20. doi: 10.47162/RJME.63.1.11.

47. Guşet G., Costi S., Lazăr E., Dema A., Cornianu M., Vernic C., Păușan L. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and assessment of microvascular density with CD34 as prognostic markers for endometrial carcinoma. *Rom J Morphol Embryol*. 2010; 51(4): 677–82.

48. Erdem O., Taskiran C., Onan M.A., Erdem M., Guner H., Ataoglu O. CD105 expression is an independent predictor of survival in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2006; 103(3): 1007–11. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.06.010.

49. Saad R.S., Jasnosz K.M., Tung M.Y., Silverman J.F. Endoglin (CD105) expression in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2003; 22(3): 248–53. doi: 10.1097/01.PGP.0000070852.25718.37.

50. Ferrara N., Kerbel R.S. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature*. 2005; 438(7070): 967–74. doi: 10.1038/nature04483.

51. Oza A.M., Selle F., Davidenko I., Korach J., Mendiola C., Pautier P., Chmielowska E., Bamias A., DeCensi A., Zvirbulė Z., González-Martín A., Hegg R., Joly F., Zamagni C., Gadducci A., Martin N., Robb S., Colombo N. Efficacy and Safety of Bevacizumab-Containing Therapy in Newly Diagnosed Ovarian Cancer: ROSiA Single-Arm Phase 3B Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2017; 27(1): 50–8. doi: 10.1097/IGC.0000000000000836.

52. van Beijnum J.R., Nowak-Sliwinski P., Huijbers E.J., Thijssen V.L., Griffioen A.W. The great escape: the hallmarks of resistance to antiangiogenic therapy. *Pharmacol Rev*. 2015; 67(2): 441–61. doi: 10.1124/pr.114.010215.

53. Dizon D.S., Sill M.W., Schilder J.M., McGonigle K.F., Rahman Z., Miller D.S., Mutch D.G., Leslie K.K. A phase II evaluation of nintedanib (BIBF-1120) in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2014; 135(3): 441–5. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.10.001.

54. Hong X., Qiu S., Wu X., Chen S., Chen X., Zhang B., He A., Xu Y., Wang J., Gao Y., Xu X., Sun L., Zhang Y., Xiang L., Zhou J., Guan Q., Zhu Y., Liu H., Xu H., Zhou Y., Chen B., Shen Y. Efficacy and Safety of Anlotinib in Overall and Disease-Specific Advanced Gynecological Cancer: A Real-World Study. *Drug Des Devel Ther*. 2023; 17: 2025–33. doi: 10.2147/DDDT.S408304.

55. Coleman R.L., Sill M.W., Lankes H.A., Fader A.N., Finkler N.J., Hoffman J.S., Rose P.G., Sutton G.P., Drescher C.W., McMeekin D.S., Hu W., Deavers M., Godwin A.K., Alpaugh R.K., Sood A.K. A phase II evaluation of aflibercept in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2012; 127(3): 538–43. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.08.020.

56. Zou Y., Xu Y., Chen X., Zheng L. Advances in the application of immune checkpoint inhibitors in gynecological tumors. *Int Immunopharmacol*. 2023; 117. doi: 10.1016/j.intimp.2023.109774.

57. Harmsen M.J., Arduç A., Bleeker M.C.G., Juffermans L.J.M., Griffioen A.W., Jordanova E.S., Huirne J.A.F. Increased Angiogenesis and Lymphangiogenesis in Adenomyosis Visualized by Multiplex Immunohistochemistry. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(15). doi: 10.3390/ijms23158434.

58. Майбородин И.В., Красильников С.Э., Козяков А.Е., Баба-янц Е.В., Кулиджанян А.П. Целесообразность изучения опухолевого ангиогенеза как прогностического фактора развития рака. *Новости хирургии*. 2015; 23(3): 339–47. [Maiborodin I.V., Krasnikov S.E., Kozjakov A.E., Babayants E.V., Kulidzhanyan A.P. The Feasibility of Tumor-Related Angiogenesis Study as a Prognostic Factor for Cancer Development. *News of Surgery*. 2015; 23(3): 339–47. (in Russian)]. doi: 10.18484/2305-0047.2015.3.339.

59. Майбородин И.В., Козяков А.Е., Бабаянц Е.В., Красильников С.Э. Ангиогенез в лимфатических узлах при развитии рака в регионе лимфобора. *Новости хирургии*. 2016; 24(6): 579–85. [Maiborodin I.V., Kozjakov A.E., Babayants E.V., Krasnikov S.E. Angiogenesis in Lymph Nodes in the Development of Cancer in the Region of Lymph Collection. *News of Surgery*. 2016; 24(6): 579–85. (in Russian)]. doi: 10.18484/2305-0047.2016.6.579.

60. Maghraby H.K., Elsarha A.I., Saad R.S. Peritumoral lymphatic vessel density as a prognostic parameter in endometrial carcinoma: an immunohistochemical study. *Indian J Pathol Microbiol*. 2010; 53(3): 465–9. doi: 10.4103/0377-4929.68278.

61. Jumaah A.S., Al-Haddad H.S., McAllister K.A., Yasseen A.A. The clinicopathology and survival characteristics of patients with POLE proof-reading mutations in endometrial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022; 17(2). doi: 10.1371/journal.pone.0263585.

62. Li L.L., Li H., Li J., Zhang X.B., Wang Z.Q., Shen D.H., Wang J.L. [Risk factor analysis of lymph node metastasis in endometrial carcinoma combined with molecular types]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2023; 58(10): 733–41. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112141-20230317-00125.

63. Ju W., Park H.M., Lee S.N., Sung S.H., Kim S.C. Loss of hMLH1 expression is associated with less aggressive clinicopathological features in sporadic endometrioid endometrial adenocarcinoma. *J Obstet Gynaecol Res*. 2006; 32(5): 454–60. doi: 10.1111/j.1447-0756.2006.00438.x.

64. Peiró G., Diebold J., Lohse P., Ruebsamen H., Lohse P., Baretton G.B., Löhrs U. Microsatellite instability, loss of heterozygosity, and loss of hMLH1 and hMSH2 protein expression in endometrial carcinoma. *Hum Pathol*. 2002; 33(3): 347–54. doi: 10.1053/hupa.2002.32220.

65. Honoré L.H., Hanson J., Andrew S.E. Microsatellite instability in endometrioid endometrial carcinoma: correlation with clinically relevant pathologic variables. *Int J Gynecol Cancer*. 2006; 16(3): 1386–92. doi: 10.1111/j.1525-1438.2006.00535.x.

66. Stewart C.J., Amanuel B., Grieff F., Carrello A., Iacopetta B. KRAS mutation and microsatellite instability in endometrial adenocarcinomas showing MELF-type myometrial invasion. *J Clin Pathol*. 2010; 63(7): 604–8. doi: 10.1136/jcp.2009.069500.

67. Crumley S., Kurnit K., Hudgens C., Fellman B., Tetzlaff M.T., Broaddus R. Identification of a subset of microsatellite-stable endometrial carcinoma with high PD-L1 and CD8+ lymphocytes. *Mod Pathol*. 2019; 32(3): 396–404. doi: 10.1038/s41379-018-0148-x.

68. Morin P.J. beta-catenin signaling and cancer. *Bioessays*. 1999; 21(12): 1021–30. doi: 10.1002/(SICI)1521-1878(199912)22:1<1021::AID-BIES6>3.0.CO;2-P.

69. Bolivar A.M., Luthra R., Mehrotra M., Chen W., Barkoh B.A., Hu P., Zhang W., Broaddus R.R. Targeted next-generation sequencing of endometrial cancer and matched circulating tumor DNA: identification of plasma-based, tumor-associated mutations in early stage patients. *Mod Pathol*. 2019; 32(3): 405–14. doi: 10.1038/s41379-018-0158-8.

70. Watanabe T., Nanamiya H., Kojima M., Nomura S., Furukawa S., Soeda S., Tanaka D., Isogai T., Imai J.I., Watanabe S., Fujimori K. Clinical relevance of oncogenic driver mutations identified in endometrial carcinoma. *Transl Oncol*. 2021; 14(3). doi: 10.1016/j.tranon.2021.101010.

71. van der Heerik A.S.V.M., Aiyer K.T.S., Stelloo E., Jürjens I.M., Lütgens L.C.H.W., Jobsen J.J., Mens J.W.M., van der Steen-

Banasik E.M., Creutzberg C.L., Smit V.T.H.B.M., Horeweg N., Bosse T. Microcystic elongated and fragmented (MELF) pattern of invasion: Molecular features and prognostic significance in the PORTEC-1 and -2 trials. *Gynecol Oncol*. 2022; 166(3): 530–7. doi: 10.1016/j.ygyno.2022.06.027.

72. Kurnit K.C., Fellman B.M., Mills G.B., Bowser J.L., Xie S., Broadus R.R. Adjuvant treatment in early-stage endometrial cancer: context-dependent impact of somatic CTNNB1 mutation on recurrence-free survival. *Int J Gynecol Cancer*. 2022; 32(7): 869–74. doi: 10.1136/ijgc-2021-003340.

73. Kurnit K.C., Kim G.N., Fellman B.M., Urbauer D.L., Mills G.B., Zhang W., Broadus R.R. CTNNB1 (beta-catenin) mutation identifies low grade, early stage endometrial cancer patients at increased risk of recurrence. *Mod Pathol*. 2017; 30(7): 1032–41. doi: 10.1038/modpathol.2017.15.

74. Lane D.P., Benchemol S. p53: oncogene or anti-oncogene? *Genes Dev*. 1990; 4(1): 1–8. doi: 10.1101/gad.4.1.1.

75. Hollstein M., Sidransky D., Vogelstein B., Harris C.C. p53 mutations in human cancers. *Science*. 1991; 253(5015): 49–53. doi: 10.1126/science.1905840.

76. Kumari P., Sharma I., Saha S.C., Srinivasan R., Sharma A. Promoter methylation status of key genes and its implications in the pathogenesis of endometriosis, endometrioid carcinoma of ovary and endometrioid endometrial cancer. *J Cancer Res Ther*. 2022; 18(Supplement): 328–34. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_1704_20.

77. Brett M.A., Atenafu E.G., Singh N., Ghatage P., Clarke B.A., Nelson G.S., Bernardini M.Q., Köbel M. Equivalent Survival of p53 Mutated Endometrial Endometrioid Carcinoma Grade 3 and Endometrial Serous Carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2021; 40(2): 116–23. doi: 10.1097/PGP.0000000000000674.

78. Miyasaka A., Oda K., Ikeda Y., Sone K., Fukuda T., Inaba K., Makii C., Enomoto A., Hosoya N., Tanikawa M., Uehara Y., Arimoto T., Kuramoto H., Wada-Hiraike O., Miyagawa K., Yano T., Kawana K., Osuga Y., Fujii T. PI3K/mTOR pathway inhibition overcomes radioresistance via suppression of the HIF1- α /VEGF pathway in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2015; 138(1): 174–80. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.04.015.

Поступила/Received 31.05.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 29.07.2024

Принята к публикации/Accepted 09.08.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Майбородин Игорь Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории технологий управления здоровьем, ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 8626-5394. ORCID: 0000-0002-8182-5084.

Гончаров Максим Александрович, аспирант лаборатории технологий управления здоровьем, ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН» (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0009-0001-8005-0723.

Шевела Андрей Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом «Центр новых медицинских технологий», ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН» (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0000-0002-3164-9377.

Красильников Сергей Эдуардович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0000-0003-0687-0894.

Шумейкина Анастасия Олеговна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 8038-5941. ORCID: 0009-0008-1839-071X.

Майбородина Виталина Игоревна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории технологий управления здоровьем, ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 8492-6291. ORCID: 0000-0002-5169-6373.

ВКЛАД АВТОРОВ

Майбородин Игорь Валентинович: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование.

Гончаров Максим Александрович: сбор и обработка материала, написание текста.

Шевела Андрей Иванович: концепция и дизайн исследования, написание текста.

Красильников Сергей Эдуардович: сбор и обработка материала, написание текста.

Шумейкина Анастасия Олеговна: сбор и обработка материала, написание текста.

Майбородина Виталина Игоревна: сбор и обработка материала, написание текста, редактирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Работа выполнена по государственному заданию в рамках бюджетной темы ИХБФМ СО РАН «Фундаментальные основы здоровьесбережения» № 121031300045-2.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Igor V. Maiborodin, MD, Professor, Chief Researcher, Laboratory of Health Management Technologies, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Russian Academy of Sciences, Siberian Branch (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0002-8182-5084.

Maxim A. Goncharov, Postgraduate, Laboratory of Health Management Technologies, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Russian Academy of Sciences, Siberian Branch (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0009-0001-8005-0723.

Andrew I. Shevela, MD, Professor, Head of Department the Center of New Medical Technologies, Institute of Chemical Biology and

Fundamental Medicine, Russian Academy of Sciences, Siberian Branch (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0002-3164-9377.

Sergey E. Krasilnikov, MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, National Research Novosibirsk State University (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0003-0687-0894.

Anastasia O. Shumeikina, Postgraduate, Department of Obstetrics and Gynecology, National Research Novosibirsk State University (Novosibirsk, Russia). SPIN-код: 8038-5941. ORCID: 0009-0008-1839-071X.

Vitalina I. Maiborodina, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Health Management Technologies, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Russian Academy of Sciences, Siberian Branch (Novosibirsk, Russia). SPIN-code: 8492-6291. ORCID: 0000-0002-5169-6373.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Igor V. Maiborodin: study concept and design, data collection and analysis, writing of the manuscript, editing of the article.

Maxim A. Goncharov: data collection and analysis, writing of the manuscript.

Andrew I. Shevela: study concept and design, writing of the manuscript.

Sergey E. Krasilnikov: data collection and analysis, writing of the manuscript.

Anastasia O. Shumeikina: data collection and analysis, writing of the manuscript.

Vitalina I. Maiborodina: data collection and analysis, writing of the manuscript, editing of the article.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This research was supported by Russian State Funded Budget Project of ICBFM SB RAS (reg. No. 121031300045-2).

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.