

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-83-89>

# Опухолевое почкование, MELF-паттерн и опухоль-инфильтрирующие лимфоциты как возможные патоморфологические параметры течения эндометриоидной аденокарциномы тела матки

Д.А. Зиновкин<sup>1</sup>, И.В. Вейлкин<sup>2</sup>, С.Л. Ачинович<sup>3</sup>, И.И. Слепокурова<sup>1</sup>, Ю.А. Лызикова<sup>1</sup>, А. Фарук<sup>1</sup>

<sup>1</sup>УО «Гомельский государственный медицинский университет»; Республика Беларусь, 246000 Гомель, ул. Ланге, 5;

<sup>2</sup>УЗ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; Республика Беларусь, 246040 Гомель, ул. Ильича, 290;

<sup>3</sup>У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»; Республика Беларусь, 246012 Гомель, ул. Медицинская, 2

**Контакты:** Дмитрий Александрович Зиновкин [zinovkin\\_da@gsmu.by](mailto:zinovkin_da@gsmu.by)

**Цель исследования** – оценка роли опухолевого почкования (ОП), MELF-паттерна и опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ) как возможных факторов прогноза эндометриоидной аденокарциномы тела матки.

**Материалы и методы.** Было проведено одноцентровое ретроспективное обсервационное исследование с участием 188 пациенток с эндометриоидной аденокарциномой тела матки. 40 пациенток, имевших рецидивы заболевания либо умерших непосредственно от прогрессии эндометриоидной аденокарциномы тела матки, составили группу с неблагоприятным исходом, 148 пациенток, у которых не отмечалось прогрессирования заболевания и смерти от данной опухоли, – группу с благоприятным исходом. Для анализа данных использовались точный двусторонний критерий Фишера, критерий Йетса. Анализ выживаемости проводили с использованием *log-rank*-теста. Оценивали отношение рисков (hazard ratio, HR) и его 95 % доверительный интервал (ДИ) с использованием однофакторного анализа при проведении *log-rank*-теста и многофакторного анализа пропорциональных рисков Кокса. Статистически значимым принимали  $p < 0,05$ .

**Результаты.** ОП наблюдалось преимущественно в группе пациенток с неблагоприятным исходом ( $p < 0,0001$ ). Анализ выживаемости выявил статистически значимое снижение выживаемости в случае наличия ОП (HR 5,3; 95 % ДИ 2,2–12,7;  $p < 0,0001$ ). MELF-паттерн статически значимо чаще отмечался в группе пациенток с неблагоприятным исходом ( $p < 0,0001$ ), и при его наличии у пациенток наблюдалось снижение выживаемости (HR 5,8; 95 % ДИ 2,1–16,2;  $p < 0,0001$ ). Сравнение групп по количеству ОИЛ выявило статистически значимые различия ( $p = 0,0242$ ). При анализе выживаемости относительно порогового значения количества ОИЛ также отмечались статистически значимые различия (HR 3,7; 95 % ДИ 1,7–7,9;  $p = 0,021$ ). Многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса выявил, что только ОП и MELF-паттерн имели прогностическое значение для безрецидивной выживаемости (HR 3,7; 95 % ДИ 1,8–7,4;  $p < 0,001$  и HR 3,2; 95 % ДИ 1,6–6,5;  $p < 0,001$ ).

**Выводы.** ОП и MELF-паттерн являются специфическими изменениями стромы эндометриоидной аденокарциномы тела матки, которые могут быть использованы в качестве патоморфологических предикторов клинического течения заболевания.

**Ключевые слова:** опухолевое почкование, MELF-паттерн, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, эндометриоидная аденокарцинома тела матки

**Для цитирования:** Зиновкин Д.А., Вейлкин И.В., Ачинович С.Л. и др. Опухолевое почкование, MELF-паттерн и опухоль-инфильтрирующие лимфоциты как возможные патоморфологические параметры течения эндометриоидной аденокарциномы тела матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(2):83–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-83-89>

## Tumour budding, MELF-pattern and tumour-infiltrating lymphocytes as possible pathomorphological parameters of the course of endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus

D.A. Zinovkin<sup>1</sup>, I.V. Veyalkin<sup>2</sup>, S.L. Achinovich<sup>3</sup>, I.I. Slepokurova<sup>1</sup>, Yu.A. Lyzikova<sup>1</sup>, A. Farooq<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University; 5 Lange St., Gomel 246000, Republic of Belarus;

<sup>2</sup>Republican Scientific and Practical Centre of Radiation Medicine and Human Ecology; 290 Ilyicha St., Gomel 246040, Republic of Belarus;

<sup>3</sup>Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary; 2 Meditsinskaya St., Gomel 246012, Republic of Belarus

**Contacts:** Dmitriy Alexandrovich Zinovkin [zinovkin\\_da@gsmu.by](mailto:zinovkin_da@gsmu.by)

**Aim.** To evaluate the role of tumour budding (TB), MELF-pattern and tumour-infiltrating lymphocytes (TILs) as possible prognostic factors of endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus.

**Materials and methods.** A single-centre, retrospective, observational study was conducted involving 188 patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterine body. 40 patients who had disease recurrence or died directly from progression of endometrioid adenocarcinoma of the uterine body were the unfavourable outcome group, 148 patients without progression and death from this tumour were the favourable outcome group. Fisher, Yates exact two-sided criteria were used to analyze the data. Survival analysis was performed using *log-rank* test. The hazard ratio (HR) and its 95 % confidence interval (CI) were estimated using single-factor analysis with *log-rank* test and multivariate Cox proportional hazards analysis.  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results.** TB was observed predominantly in the group of patients with unfavourable outcome ( $p < 0.0001$ ). Survival analysis revealed statistically significant decreased survival in cases with TB (HR 5.3; 95 % CI 2.2–12.7;  $p < 0.0001$ ). MELF-pattern was statistically significantly more frequent in the group of patients with unfavourable outcome ( $p < 0.0001$ ), a decreased survival of patients was observed in the presence of MELF-pattern (HR 5.8; 95 % CI 2.1–16.2;  $p < 0.0001$ ). Comparison of groups according to the number of TILs revealed statistically significant differences ( $p = 0.0242$ ). When analyzing survival relative to the threshold value of the number of TILs, statistically significant differences were also observed (HR 3.7; 95 % CI 1.7–7.9;  $p = 0.021$ ). Multivariate Cox proportional hazards analysis revealed that only TB and MELF-pattern had prognostic significance for recurrence-free survival (HR 3.7; 95 % CI 1.8–7.4;  $p < 0.001$  and HR 3.2; 95 % CI 1.6–6.5;  $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** TB and MELF-pattern are specific changes in the stroma of endometrioid adenocarcinoma stroma of the uterine corpus that can be used as pathomorphological predictors of clinical outcome.

**Keywords:** tumor budding, MELF-pattern, tumor infiltrating lymphocytes, endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus

**For citation:** Zinovkin D.A., Veyalkin I.V., Achinovich S.L. et al. Tumour budding, MELF-pattern and tumour-infiltrating lymphocytes as possible pathomorphological parameters of the course of endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(2):83–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-83-89>

### Введение

По данным проекта Международного агентства по исследованию рака “Global cancer observatory”, злокачественные новообразования тела матки по числу новых случаев и смертей от рака среди женщин во всем мире занимают 6-е и 13-е место соответственно [1]. Основной гистологической формой рака тела матки является эндометриоидная аденокарцинома [2].

Опухолевое почкование (ОП) и его прогностическая роль были впервые описаны в 1993 г. А. Lugli и соавт. для колоректального рака [3]. В дальнейшем прогностическая значимость ОП была доказана для рака молочной железы, легкого, поджелудочной железы, желудка [4–6]. ОП определяется как одиночные клетки или скопления до 5 клеток в крае инвазивного фронта опухоли [7].

Акроним MELF (microcystic, elongated, fragmented) был использован S.K. Murray и R.H. Young в 2003 г. для описания необычных фибробластических изменений стромы эндометриоидной аденокарциномы с образованием микрокист, выстланных клетками с эозинофильной цитоплазмой, удлинёнными железистыми структурами и кластерами единичных клеток [8]. В настоящее время доказана значимость MELF-паттерна в метастазировании эндометриоидной аденокарциномы тела матки, однако данные о его прогностической значимости до сих пор противоречивы, что связано с небольшим количеством публикаций по данной тематике [9–11].

Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (ОИЛ) могут являться потенциальными маркерами прогноза течения онкологических заболеваний и эффективности

консервативного лечения. Их роль в росте и прогрессии опухоли обсуждается уже несколько десятилетий [12]. В настоящее время акцент смещается на благотворное влияние ОИЛ на организм хозяина и на иммунотерапию, оптимизирующую их преимущества за счет снижения иммунной супрессии в опухолевом микроокружении. Данные ряда авторов свидетельствуют о том, что когда ОИЛ присутствуют в опухоли в виде плотных скоплений лимфоидных клеток, прогноз опухоли и ответ на иммунотерапию считается благоприятным [13, 14].

**Цель исследования** – оценка ОП, MELF-паттерна и ОИЛ как возможных прогностических факторов эндометриоидной аденокарциномы тела матки.

### Материалы и методы

Данное одноцентровое ретроспективное обсервационное исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и одобрено этическим комитетом Гомельского государственного медицинского университета (протокол № 1 от 26.01.2024).

В исследовании использовали архивный гистологический материал и медицинскую документацию пациенток, проходивших лечение в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере в период с 1 января 2020 г. по 1 января 2021 г. В исследование включались:

- пациентки, у которых была патогистологически верифицирована эндометриоидная аденокарцинома эндометрия;
- пациентки, прожившие >1 мес после лечения; пациентки, которые не были из наблюдения;
- пациентки с эндометриоидной аденокарциномой тела матки T1–T3 (pTNM). Соответственно, из исследования исключались:
- пациентки без гистологически верифицированного диагноза эндометриоидной аденокарциномы тела матки;
- пациентки, смерть которых наступила от осложнений лечения;
- больные раком эндометрия T4 (pTNM).

Таким образом было отобрано 188 случаев эндометриоидной аденокарциномы тела матки (рис. 1). 40 пациенток, имевших рецидивы заболевания либо умерших непосредственно от прогрессии эндометриоидной аденокарциномы тела матки, составляли группу с неблагоприятным исходом, 148 пациенток, у которых не отмечалось прогрессирования заболевания и смерти от данной опухоли, – группу с благоприятным исходом.

Все пациентки получали лечение в соответствии с алгоритмами диагностики и лечения злокачественных новообразований Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

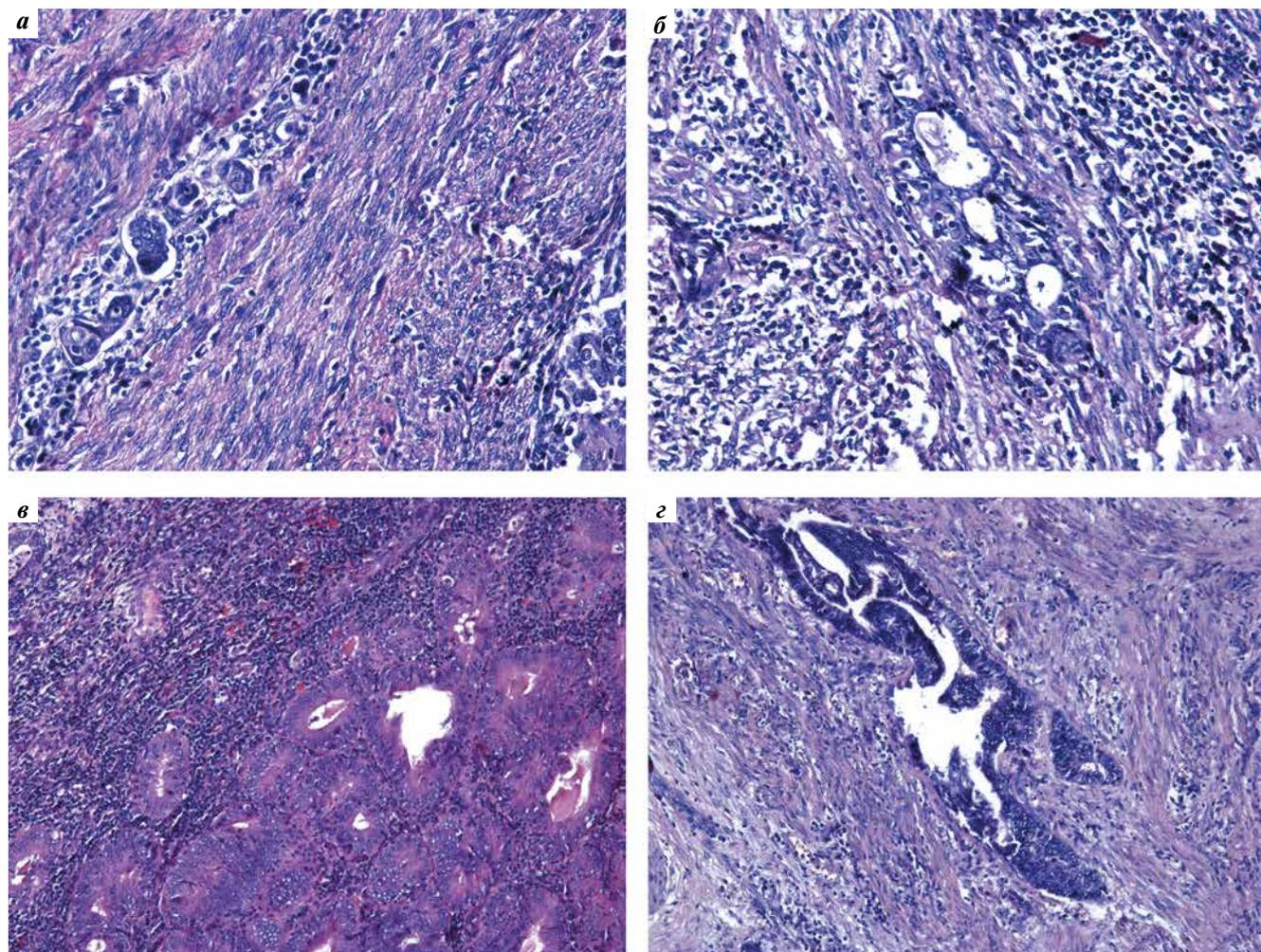
Из архивных историй болезней были получены данные о стадии эндометриоидной аденокарциномы по FIGO, степени дифференцировки и глубине инвазии опухоли, длительности безрецидивной выживаемости. Архивные гистологические препараты были повторно пересмотрены перед исследованием для уточнения степени дифференцировки опухоли. Во всех случаях было проведено иммуногистохимическое исследование по стандартной методике с использованием антител к CD31 для выявления лимфоваскулярной инвазии. Два врача-патологоанатома независимо друг от друга оценивали наличие либо отсутствие ОП и MELF-паттерна в зоне инвазии опухоли. ОП определялось как наличие изолированных недифференцированных клеток или кластеров менее чем из 5 клеток в области наиболее глубокой инвазии (см. рис. 1, а) [15]. MELF-паттерн определялся как наличие фибромиксоидной реакции стромы с кистозно-расширенными или щелевидными эпителиальными клетками, местами с эозинофильной цитоплазмой (см. рис. 1, б) [16].

Для оценки ОИЛ в зоне инвазии с помощью микроскопа Nikon Eclipse 50i (Nikon, Япония) при увеличении  $\times 200$  делали микрофотографии в 3 неперекрывающихся полях зрения в соответствии с рекомендациями, стандартизированными Международной рабочей группой по биомаркерам в иммуноонкологии [17]. На микрофотографиях с использованием программы ImageJ (NIH, США) оценивали процентное содержание ОИЛ, которое определяли как площадь стромальной ткани на микрофотографии, занятой мононуклеарным инфильтратом, включающим лимфоциты и плазматические клетки в пределах края инвазии. После этого для каждого случая рассчитывали среднее значение процентного содержания ОИЛ. По методике S. Liu и соавт. все случаи были разделены на 2 группы: с содержанием ОИЛ >10 % (рис. 1, в) и <10 % (рис. 1, г) [18].

Для анализа данных использовался точный двусторонний критерий Фишера, в ряде случаев применялся критерий Йетса. Анализ выживаемости проводили с использованием *log-rank*-теста. Оценивали отношение шансов (hazard ratio, HR) и его 95 % доверительный интервал (ДИ) с использованием однофакторного анализа при проведении *log-rank*-теста и многофакторного анализа пропорциональных рисков Кокса. Статистически значимым принимали  $p < 0,05$ . Использовали статистический пакет GraphPad Prism v.9.5 (Dot-matics, США) и SPSS Statistics v.27 (IBM, США).

### Результаты

Клинико-морфологическая характеристика изучаемых патогистологических показателей представлена в таблице. ОП определялось в 47,5 % (19/40) случаев в группе с неблагоприятным исходом и 9,4 % (13/149) случаев в группе с благоприятным исходом, при этом (рис. 2, а)



**Рис. 1.** Микрофотографии эндометриoidной аденокарциномы тела матки: а – опухолевое почкование в крае инвазии,  $\times 200$ ; б – характерные для MELF-паттерна тонкие кистозно-расширенные комплексы, окруженные фибробластической реакцией стромы,  $\times 200$ ; в – репрезентативная микрофотография  $>10\%$  опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов,  $\times 100$ ; г – репрезентативная микрофотография  $<10\%$  опухоль-инфильтрирующих,  $\times 100$ . Окрасивание гематоксилином и эозином

**Fig. 1.** Micrographs of endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus: а – tumor budding in the invasion margin,  $\times 200$ ; б – specific for MELF-pattern thin cystic-expanded complexes surrounded by fibroblastic stromal reaction,  $\times 200$ ; в – representative micrograph of  $>10\%$  tumor-infiltrating lymphocytes,  $\times 100$ ; г – representative micrograph of  $<10\%$  tumor-infiltrating lymphocytes,  $\times 100$ . Hematoxylin and eosin staining

наблюдались статистически значимые различия ( $p < 0,0001$ ). Анализ выживаемости (рис. 2, г) выявил статистически значимое снижение выживаемости в случае наличия ОП (HR 5,3; 95 % ДИ 2,2–12,7;  $p < 0,0001$ ).

MELF-паттерн чаще наблюдался в группе с неблагоприятным исходом – в 60,0 % (24/40) случаев, в то время как в группе с благоприятным исходом данные изменения стромы наблюдались лишь у 5,4 % (8/148) пациенток. При сравнении групп (рис. 2, б) отмечались статистически значимые различия ( $p < 0,0001$ ). Статистически значимое снижение выживаемости (рис. 2, д) наблюдалось при наличии MELF-паттерна (HR 5,8; 95 % ДИ 2,1–16,2;  $p < 0,0001$ ).

Содержание ОИЛ  $>10\%$  определялось в 7,5 % (3/40) случаев в группе с неблагоприятным исходом

и в 25,7 % (38/148) случаев в группе с благоприятным исходом. Сравнение групп (рис. 2, в) выявило статистически значимые различия ( $p = 0,0242$ ). При анализе выживаемости (рис. 2, е) относительно порогового значения ОИЛ отмечались статистически значимые различия (HR 3,7; 95 % ДИ 1,7–7,9;  $p = 0,021$ ).

Многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса выявил (рис. 2, ж), что только ОП и MELF-паттерн имели прогностическое значение для безрецидивной выживаемости (HR 3,7; 95 % ДИ 1,8–7,4;  $p < 0,001$  и HR 3,2; 95 % ДИ 1,6–6,5;  $p < 0,001$ ).

### Обсуждение

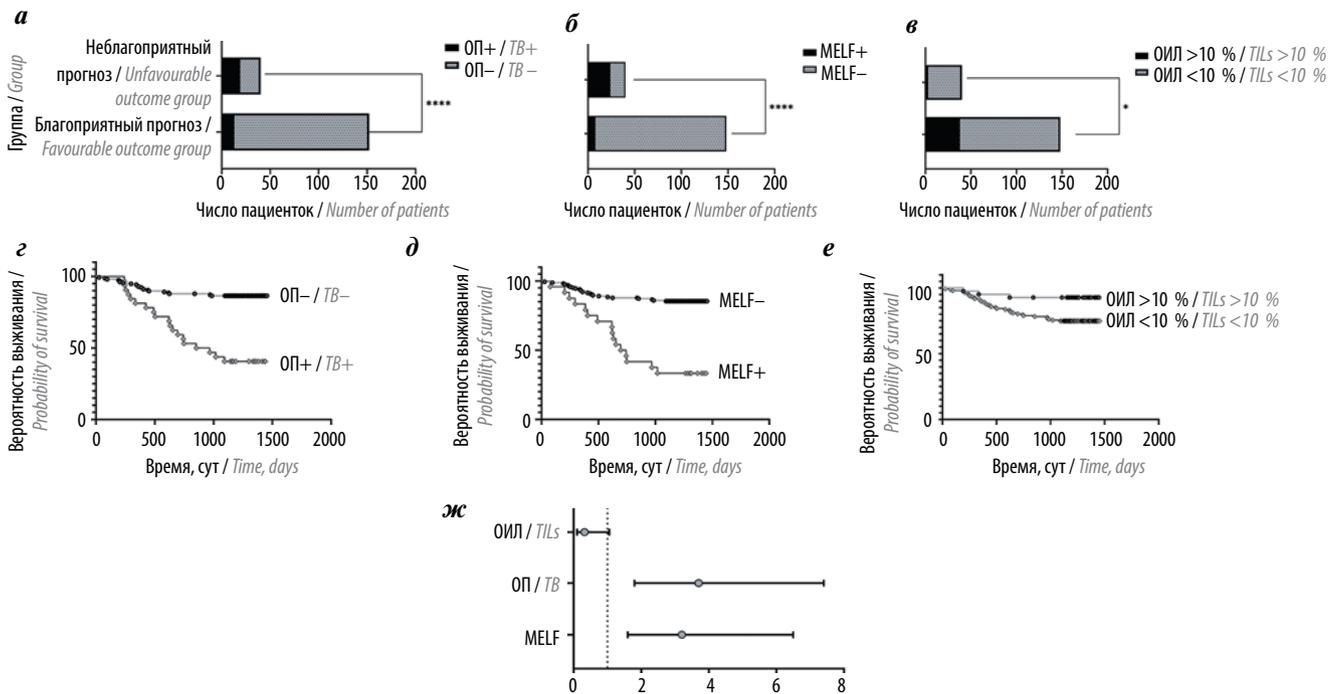
В данном исследовании нами была изучена роль ОП, MELF-паттерна и ОИЛ как патогистологических параметров прогноза течения эндометриoidной

Клинико-морфологическая характеристика изучаемых патогистологических показателей  
Clinico-morphological characteristics of the studied pathohistological parameters

| Показатель<br>Parameter  | Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты<br>Tumor-infiltrating lymphocytes |           |       | Опухолевое почкование<br>Tumor budding |           |         | MELF-паттерн<br>MELF-pattern |           |        |
|--|---|-----------|-------|--|-----------|---------|------------------------------|-----------|--------|
|  | +   | -         | p     | +                                      | -         | p       | +                            | -         | p      |
| Стадия по FIGO:<br>FIGO stage:<br>I-II<br>III-IV                                       | 33<br>8   | 123<br>24 | 0,631 | 12<br>20                               | 144<br>12 | <0,001* | 16<br>8                      | 140<br>24 | 0,023* |
| Степень дифференцировки опухоли:<br>Tumor grade:<br>G <sub>1-2</sub><br>G <sub>3</sub> | 32<br>9   | 109<br>38 | 0,611 | 9<br>24                                | 132<br>23 | <0,001* | 14<br>10                     | 127<br>37 | 0,043* |
| Лимфоваскулярная инвазия:<br>Lymphovascular invasion:<br>есть<br>yes<br>нет<br>no      | 7<br>34   | 30<br>123 | 0,713 | 4<br>28                                | 33<br>129 | 0,300   | 5<br>18                      | 32<br>139 | 0,728  |
| Инвазия в миометрий:<br>Myometrial invasion:<br><1/2<br>>1/2                           | 16<br>24  | 56<br>92  | 0,803 | 13<br>19                               | 59<br>97  | 0,766   | 9<br>15                      | 63<br>101 | 0,931  |

**Примечание.** «+» – случаи с наличием исследуемого признака; «-» – случаи, не имеющие исследуемого признака;  
\*статистически значимые различия.

**Note.** “+” – cases with presence of the investigated feature; “-” – cases that do not have the investigated feature; \*statistically significant differences.



**Рис. 2.** Статистическая характеристика исследуемых параметров и групп: а – сравнение групп по наличию опухолевого почкования (ОП); б – сравнение групп по наличию MELF-паттерна; в – сравнение групп по наличию опухолю-инфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ); г – анализ выживаемости в зависимости от наличия ОП; д – анализ выживаемости в зависимости от наличия MELF-паттерна; е – анализ выживаемости в зависимости от наличия ОИЛ; ж – многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса

**Fig. 2.** Statistical characterisation of the studied parameters and groups: а – comparison of groups according to the presence of tumor budding (TB); б – comparison of groups according to the presence of MELF-pattern; в – comparison of groups according to the presence of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs); г – survival analysis according to the presence of TB; д – survival analysis according to the presence of MELF-pattern; е – survival analysis according to the presence of TILs; ж – multivariate Cox proportional hazards analysis

аденокарциномы тела матки. Были выявлены статистически значимые различия патогистологических параметров в исследуемых группах, что можно интерпретировать как морфологические особенности стромальных реакций эндометриоидной аденокарциномы тела матки. Однако отсутствие прогностической значимости ОИЛ при многофакторном анализе пропорциональных рисков Кокса может быть связано с различным влиянием специфических подтипов лимфоидных клеток на прогноз течения заболевания [19].

Полученные нами данные о роли ОП в прогнозе эндометриоидной аденокарциномы тела матки совпадают с данными, опубликованными М. Yamamoto и соавт., несмотря на различия исследований в критериях включения и исключения. Это позволяет нам сказать, что ОП является достаточно редко встречающимся, но неблагоприятным патогистологическим признаком [20].

Роль MELF-паттерна в прогнозе эндометриоидной аденокарциномы тела матки в настоящее время точно не установлена, что связано с малым количеством публикаций, посвященных этой теме [21]. Однако наше исследование показало, что наличие MELF-паттерна является неблагоприятным фактором прогноза. Стоит также отметить, что статистически значимо более час-

тое обнаружение как MELF-паттерна, так и ОП на поздних стадиях по классификации FIGO и при низкой степени дифференцировки опухоли наводит на мысль, что данные стромальные изменения являются одним из этапов прогрессирования эндометриоидной аденокарциномы тела матки.

Представленное исследование имеет 2 ограничения. Во-первых, это одноцентровое исследование, в связи с чем в него включено достаточно ограниченное число случаев эндометриоидной аденокарциномы тела матки. Во-вторых, протоколы лечения в разных странах могут различаться, что может вносить свой вклад в прогноз данного заболевания.

### Выводы

Опухолевое почкование и MELF-паттерн являются специфическими изменениями стромы эндометриоидной аденокарциномы тела матки, которые могут быть использованы как патоморфологические предикторы клинического течения заболевания. Они выявляются при использовании рутинного окрашивания гематоксилином и эозином, что делает обнаружение данных стромальных изменений простым и достаточно точным методом.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer J Clin* 2021;71:209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- Watkins J.C., Downing M.J., Crous-Bou M. et al. Endometrial tumor classification by histomorphology and biomarkers in the nurses' health study. *J Cancer Epidemiol* 2021;2021:1–9. DOI: 10.1155/2021/8884364
- Lugli A., Karamitopoulou E., Zlobec I. Tumour budding: A promising parameter in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2012;106:1713–7. DOI: 10.1038/bjc.2012.127
- Huang T., Bao H., Meng Y. et al. Tumour budding is a novel marker in breast cancer: The clinical application and future prospects. *Ann Med* 2022;54:1303–12. DOI: 10.1080/07853890.2022.2070272
- Zlobec I., Berger M.D., Lugli A. Tumour budding and its clinical implications in gastrointestinal cancers. *Br J Cancer* 2020;123:700–8. DOI: 10.1038/s41416-020-0954-z
- Qian L., Zhang J., Lu S. et al. Potential key roles of tumour budding: A representative malignant pathological feature of non-small cell lung cancer and a sensitive indicator of prognosis. *BMJ Open* 2022;12. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-054009
- Портянко А.С., Дегтярева М.Ю., Горгун Ю.В. и др. Ремоделирование микротрубочек в инвазивном крае колоректального рака. *Лечебное дело* 2012;4(26):64–9. Portyanko A.S., Degtyareva M.Yu., Gorgun Yu.V. et al. Remodeling of the microtubules in the invasive front of the colorectal cancer. *Lechebnoe delo = General Medicine* 2012;4(26):64–9. (In Russ.).
- Murray S.K., Young R.H. Priority for description of the MELF pattern of myoinvasive endometrioid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2017;41:1150. DOI: 10.1097/pas.0000000000000879
- Mateva S., Nikolova M., Yordanov A. Patterns of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma with emphasizing on microcystic, elongated and fragmented (MELF) glands pattern: A narrative review of the literature. *Diagnostics* 2021;11:1707. DOI: 10.3390/diagnostics11091707
- Song J., Li H., Guo H. et al. Microcystic, elongated and fragmented (MELF) pattern in endometrial carcinoma: Clinicopathologic analysis and prognostic implications. *Medicine* 2022;101. DOI: 10.1097/md.00000000000031369
- Zinovkin D.A., Achinovich S.L., Zubritskiy M.G. et al. High expression of galectin-1, VEGF and increased microvessel density are associated with MELF pattern in stage I–III endometrioid endometrial adenocarcinoma. *J Pathol Transl Med* 2019;53:280–8. DOI: 10.4132/jptm.2019.05.13
- Киселевский М.В., Власенко Р.Я., Заботина Т.Н. и др. Прогностическая значимость опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов. *Иммунология* 2019;40(1):73–82. DOI: 10.24411/0206-4952-2019-11009
- Kiselevskiy M.V., Vlasenko R.Ya., Zabolotina T.N. et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes. *Immunologiya = Immunology* 2019;40(1):73–82. (In Russ.). DOI: 10.24411/0206-4952-2019-11009
- Mendiola M., Pellinen T., Ramon-Patino J.L. et al. Prognostic implications of tumor-infiltrating T cells in early-stage endometrial cancer. *Mod Pathol* 2022;35:256–65. DOI: 10.1038/s41379-021-00930-7
- Willvonseder B., Stögbauer F., Steiger K. et al. The immunologic tumor microenvironment in endometrioid endometrial cancer in the morphomolecular context: mutual correlations and prognostic impact depending on molecular alterations. *Cancer Immunol Immunother* 2021;70:1679–89. DOI: 10.1007/s00262-020-02813-3
- Rau T.T., Bettschen E., Büchi C. et al. Prognostic impact of tumor budding in endometrial carcinoma within distinct molecular subgroups. *Mod Pathol* 2021;34:222–32. DOI: 10.1038/s41379-020-0626-9

16. Pavlakis K., Messini I., Vrekoussis T. et al. MELF invasion in endometrial cancer as a risk factor for lymph node metastasis. *Histopathology* 2011;58:966–73. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.03802.x
17. Hendry S., Salgado R., Gevaert T. et al. Assessing tumor-infiltrating lymphocytes in solid tumors: A practical review for pathologists and proposal for a standardized method from the international immuno-oncology biomarkers working group: Part 2: TILs in melanoma, gastrointestinal tract carcinomas, non-small cell lung carcinoma and mesothelioma, endometrial and ovarian carcinomas, squamous cell carcinoma of the head and neck, genitourinary carcinomas, and primary brain tumors. *Adv Anat Pathol* 2017;24:311–35. DOI: 10.1097/pap.000000000000161.
18. Liu S., Zeng S., Xia L. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes benefit prediction of axillary pathologic response and prognostication of event-free survival in HER2-positive and biopsy-proven node-positive breast cancer treated with neoadjuvant therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2020;185:629–38. DOI: 10.1007/s10549-020-06015-4
19. Корнева Ю.С., Украинец Р.В., Доросевич А.Е. Прогностическое значение изменений микроциркуляторного русла и клеточного микроокружения при железистой гиперплазии эндометрия и раке эндометрия (обзор литературы). *Опухоли женской репродуктивной системы* 2019;15(1):67–72. DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-1-67-72
- Korneva Yu.S., Ukrainets R.V., Dorosevich A.E. Prognostic value of microcirculatory changes and alterations in the cellular microenvironment in patients with glandular hyperplasia of the endometrium and endometrial cancer (literature review). *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2019;15(1):67–72. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-1-67-72
20. Yamamoto M., Kaizaki Y., Kogami A. et al. Prognostic significance of tumor budding, poorly differentiated cluster, and desmoplastic reaction in endometrioid endometrial carcinomas. *J Obstet Gynaecol Res* 2021;47:3958–67. DOI: 10.1111/jog.14997
21. Dogan Altunpulluk M., Kir G., Topal C.S. et al. The association of the microcystic, elongated and fragmented (MELF) invasion pattern in endometrial carcinomas with deep myometrial invasion, lymphovascular space invasion and lymph node metastasis. *J Obstet Gynaecol* 2014;35:397–402. DOI: 10.3109/01443615.2014.960827

**Вклад авторов**

Д.А. Зиновкин: выбор тематики публикации, проведение патогистологического исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;

И.В. Веялкин: разработка дизайна статьи, проведение статистического анализа, подготовка списка литературы;

С.Л. Ачинович: выбор тематики публикации, проведение патогистологического исследования, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание и литературное редактирование статьи;

И.И. Слепокурова: составление резюме, подготовка списка литературы;

Ю.А. Лызикова: выбор тематики публикации, литературное редактирование статьи;

А. Фарук: анализ литературы, проведение статистического анализа.

**Authors' contributions**

D.A. Zinovkin: choosing the topic of the publication, conducting pathohistological research, reviewing publications on the topic of the article, writing the article;

I.V. Veyalkin: development of the article design, statistical analysis, preparation of the reference list;

S.L. Achinovich: selection of the publication subject, conducting pathohistological research, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing and literary editing of the article;

I.I. Slepokurova: writing an abstract; preparation of the list of references;

Yu.A. Lyzikova: choosing of publication topics, literary editing of the article.

A. Farooq: literature analysis, statistical analysis;

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Д.А. Зиновкин / D.A. Zinovkin: <https://orcid.org/0000-0002-3808-8832>

И.В. Веялкин / I.V. Veyalkin: <https://orcid.org/0000-0001-9935-691X>

С.Л. Ачинович / S.L. Achinovich: <https://orcid.org/0000-0002-0977-5481>

И.И. Слепокурова / I.I. Slepokurava: <https://orcid.org/0009-0002-8361-0260>

Ю.А. Лызикова / Yu.A. Lyzikova: <https://orcid.org/0000-0002-8465-9368>

А. Фарук / A. Farooq: <https://orcid.org/0009-0002-4616-0870>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа была выполнена в рамках гранта БРФФИ-НФЕНК № 20230285 от 10.03.2023 «Васкулогенная мимикрия и проангиогенная активность в опухолевом микроокружении под действием vCAF при раке эндометрия».

**Funding.** The study was performed within the framework of the grant BRFFR-NNSFC No. 20230285 dated 10 March, 2023 “Vasculogenic mimicry and proangiogenic activity in the tumour microenvironment under the action of vCAF in endometrial cancer”.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен этическим комитетом Гомельского государственного медицинского университета (протокол №1 от 26.01.2024). Исследование носило ретроспективный характер.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the ethical committee of Gomel State Medical University (protocol No. 1 dated 26 January, 2024). The study had retrospective character.

**Статья поступила:** 11.02.2024. **Принята к публикации:** 28.02.2024. **Опубликована онлайн:** 23.07.2024.

**Article submitted:** 11.02.2024. **Accepted for publication:** 28.02.2024. **Published online:** 23.07.2024.