

Прогностическое значение изменений микроциркуляторного русла и клеточного микроокружения при железистой гиперплазии эндометрия и раке эндометрия (обзор литературы)

Ю.С. Корнева^{1,2}, Р.В. Украинец², А.Е. Доросевич^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 214019 Смоленск, ул. Крупской, 28;

²ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии»; Россия, 214020 Смоленск, проспект Гагарина, 27

Контакты: Юлия Сергеевна Корнева ksu1546@yandex.ru

В статье обобщены результаты последних исследований, посвященных изучению изменений стромального компонента эндометрия при злокачественной трансформации предраковых состояний, а именно железистой гиперплазии эндометрия в эндометриоидную аденокарциному. Особое внимание уделяется ремоделированию микроциркуляторного русла, а также изменению клеточного микроокружения в строме с точки зрения эффектов биологически активных молекул, выделяемых различными клеточными популяциями. Динамика изменения компонентов стромы оценивается для различных видов железистой гиперплазии эндометрия, а также учитывая изменения, возникающие при прогрессии эндометриоидной аденокарциномы. Акцент делается на прогностическое и диагностическое значение данных морфологических изменений с учетом современных молекулярно-генетических исследований, что может стать теоретической основой для персонализации прогноза пациенток.

Ключевые слова: железистая гиперплазия эндометрия, эндометриоидная аденокарцинома, микроциркуляторное русло, макрофаги, фибробласты, лимфоциты

Для цитирования: 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

Prognostic value of microcirculatory changes and alterations in the cellular microenvironment in patients with glandular hyperplasia of the endometrium and endometrial cancer (literature review)

Yu.S. Korneva^{1,2}, R.V. Ukrainets², A.E. Dorosevich^{1,2}

¹Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 28 Krupskoy St., Smolensk 214019, Russia;

²Smolensk Regional Institute of Pathology; 27 Prospekt Gagarina, Smolensk 214018, Russia

This article summarizes the results of the most recent studies exploring changes in the stromal component of the endometrial tissue during malignant transformation in patients with precancerous conditions, particularly transformation of glandular hyperplasia of the endometrium into endometrioid adenocarcinoma. We cover the most important issues related to microcirculatory remodeling and changes in the cellular microenvironment of the stroma in terms of the effects exerted by biologically active molecules produced by different cell populations. We analyzed specific changes occurring in the stromal components in various types of glandular hyperplasia of the endometrium and changes during endometrioid adenocarcinoma progression. We focus on the prognostic and diagnostic values of these morphological changes, considering the results of the latest molecular studies, which can be later used for personalization of patient prognosis.

Key words: glandular hyperplasia of the endometrium, endometrioid adenocarcinoma, microcirculatory bed, macrophages, fibroblasts, lymphocytes

For citation: 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). Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(1):67–72.

Введение

Роль стромы, создающей опухолевое микроокружение, давно стала предметом обсуждения в научных

кругах с точки зрения инициации, прогрессии и регуляции опухолевого роста [1]. С.П. Осинский упоминает, что еще в 1924 г. роль стромы в канцерогенезе

описывали А.А. Богомолец и соавт., используя термин «maladie de cicatrice» («рак – рубцовая болезнь») [2]. Влияние на компоненты опухолевой стромы в перспективе может использоваться для определения прогноза заболевания, что особенно актуально для оценки риска злокачественной трансформации предраковых состояний. Таким предраковым агентом для эндометриоидной аденокарциномы (ЭАК) I типа является гиперэстрогения, вызывающая железистую гиперплазию эндометрия (ЖГЭ). ЭАК II типа развивается без предсуществующей гиперэстрогении на фоне атрофии. Варианты ЖГЭ имеют различный риск малигнизации: при простой ЖГЭ трансформация в ЭАК наступает в 1 % случаев, в 3 % – при комплексной (сложной) ЖГЭ без атипии и в 29 % – при комплексной (сложной) ЖГЭ с атипией; в такой же последовательности сокращается период времени от верификации того или иного типа ЖГЭ до возникновения ЭАК [3].

Особое значение в процессе злокачественной трансформации эндометрия имеют сосудистое русло и его микроокружение, состоящее из клеточных популяций, секретирующих разнообразные биологически активные молекулы (молекулы адгезии, факторы роста, гормоны, протеазы и другие ферменты), принимающее участие в становлении и прогрессии ЭАК.

Капиллярный компонент микроциркуляторного русла и его прогностическое значение при развитии аденокарциномы эндометрия

Сосудистое русло эндометрия в норме подвергается постоянному ремоделированию за счет ангиогенеза на протяжении менструального цикла. Возникновение ЖГЭ связано с увеличением доли железистого компонента по сравнению со стромальным, что требует его активации. Было показано, что средняя плотность сосудов микроциркуляторного русла, выявленная путем определения экспрессии CD34, при комплексной ЖГЭ выше по сравнению с простой ЖГЭ, а при ЭАК эндометрия в 2 раза выше, чем в эндометрии с гиперпластическими процессами [4, 5], причем значимый прирост сосудистого русла начинается уже на I стадии ЭАК, особенно в участках инвазии в миометрий; также он выше в ЭАК более низкой степени дифференцировки [6]. В ранних исследованиях при подсчете сосудистого русла с использованием антител к фактору фон Вилебрэнда отмечено, что строма эндометрия в фазу секреции и при ЖГЭ более васкуляризирована по сравнению с эндометрием фазы пролиферации, и еще более васкуляризирована строма ЭАК, но связь данного показателя с глубиной инвазии в миометрий и наличием сосудистой инвазии не была выявлена [6]. О. Erdem и соавт. (2007) пишут об отсутствии значимых изменений плотности сосудов при сравнении эндометрия фазы пролиферации, ЖГЭ и ЭАК

с использованием CD34 [7]; однако исследователи сходятся в том, что экспрессия маркера CD105, экспрессируемого только пролиферирующими эндотелиоцитами, значительно различается в исследуемых группах, что говорит об активации неоангиогенеза при ЭАК эндометрия [6, 7]. Также показана корреляционная связь между повышением экспрессии CD105 и риском возникновения ангиолимфатической инвазии с последующим метастазированием [8]. Фактор роста сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и основной фактор роста фибробластов (basic fibroblast growth factor, bFGF) являются основными проангиогенными факторами, прогностическая роль которых доказана для ЭАК [9]. Хотя экспрессия VEGF при ЭАК значительно выше в сравнении с гиперпластическими процессами, она не коррелирует с остальными параметрами, позволяющими оценить ангиогенез [7]. Экспрессия VEGF в области инвазивного фронта опухоли в 4–10 раз выше по сравнению с центром опухоли и связана с неблагоприятным прогнозом, особенно на I стадии ЭАК [10]. Экспрессия матричной РНК VEGF и bFGF при ЭАК и атипичской ЖГЭ значительно выше, чем в нормальном эндометрии [9]. При становлении опухолевых процессов изменения претерпевают также лимфатические сосуды. Экспрессия VEGF-D в опухолевых клетках (в том числе и в стромальных) усиливается при прогрессии от нормального эндометрия к инвазивному раку. Аналогично изменяется экспрессия рецептора для данного фактора роста лимфатических сосудов в клетках опухоли и эндотелиальных клетках. Высокие уровни экспрессии VEGF-D и его рецептора значительно коррелируют с инвазией в миометрий и лимфогенным метастазированием [11]. Экспрессия циклооксигеназы-2 (COX-2), отмеченная только в клетках паренхимы и отсутствующая в строме, значительно выше при ЭАК и ЖГЭ, нежели в любую из фаз нормального менструального цикла, и имеет связь с площадью микроциркуляторного русла, экспрессией VEGF и тимидинфосфорилазы, признанной в настоящее время ангиогенным фактором [12, 13].

Пролиферация эпителия при ЖГЭ приводит к дефициту кислорода и нутриентов. Данный механизм работает и в физиологических условиях для обеспечения питания растущего функционального слоя эндометрия, приобретая особое значение в канцерогенезе. Гипоксия в ткани опухоли запускает ангиогенез, инвазию и эпителиально-мезенхимальный переход, а также определяет ключевой момент начала метастазирования [14]. Индуцируемый гипоксией фактор-1α (HIF-1α) – ведущий триггер ангиогенеза, имеющий 5 генов-мишеней: *DEC1*, *DEC2*, *CA9*, *VEGF* и *SLC2A1* [5, 15]. Сверхэкспрессия HIF-1α отсутствует в нормальном эндометрии, но появляется при ЖГЭ и ЭАК, особенно ярко она представлена в опухолевой ткани вокруг очагов некроза, указывая на предшествующую

гипоксию [5]. Уровень экспрессии HIF-1 α выше в опухолях с прогностически неблагоприятными характеристиками (большая глубина инвазии и низкая степень дифференцировки) [14]. Мембранная экспрессия GLUT-1 и CAIX отсутствует в нормальном эндометрии, но повышается по мере прогрессирования патологии в сторону ЭАК [5], аналогичная картина наблюдается в отношении экспрессии маркеров DEC2, CA9 и SLC2A1 [15]. GLUT-1 известен как один из таких транспортных белков, необходимых для транспортировки глюкозы. Он отсутствует в эндометрии фазы пролиферации, редко определяясь в простой ЖГЭ, и постоянно экспрессируется в ЖГЭ с атипией и ЭАК, коррелируя со степенью ее дифференцировки, что может иметь определенное значение для дифференциальной диагностики [16]. Экспрессия VEGF и SLC2A1 коррелирует с лимфососудистой инвазией и метастатическим поражением лимфатических узлов. Повышенная экспрессия HIF-1 α приводит к снижению экспрессии Е-кадгерина (CDH1) [14]. Утрата данной молекулы ведет к нарушению регуляции роста, пролиферации и апоптоза клеток, что рассматривается как один из ключевых моментов развития эпителиально-мезенхимального перехода с последующим нарастанием злокачественного потенциала опухоли. Экспрессия Е-кадгерина снижается от нормального эндометрия в сторону ЭАК, причем чем выше экспрессия HIF-1 α , тем ниже экспрессия Е-кадгерина [14]. Снижение экспрессии Е-кадгерина достоверно коррелирует с повышением частоты инвазии и метастазирования рака эндометрия, особенно при одновременном нарушении в работе гена-супрессора *PTEN*, мутация которого часто определяется при злокачественных новообразованиях эндометрия [14, 17]. Белок CIRP (cold-inducible RNA-binding protein), гиперэкспрессия которого пролонгирует фазу G1 клеточного цикла *in vitro*, полностью отсутствует в ядрах эпителия ЭАК. При ЖГЭ экспрессия CIRP различна, в нормальном эндометрии на протяжении менструального цикла в эпителии желез экспрессия данного маркера меняется обратно пропорционально экспрессии маркера пролиферативной активности Ki-67, оставаясь неизменной в строме и эндотелии сосудов [18].

Прогрессия ЭАК характеризуется появлением ангиолимфатической инвазии с последующим метастазированием. Для реализации данных процессов необходимы механизмы, разрушающие внеклеточный матрикс. Одним из таких веществ является матриптаза — трансмембранная сериновая протеаза II типа, связанная с ангиогенезом, деградацией экстрацеллюлярного матрикса и прогрессией ЭАК. Сверхэкспрессия матриптазы значимо выше при ЭАК по сравнению с ЖГЭ и нормальным эндометрием, и уровень экспрессии ее выше в опухолях с менее благоприятным прогнозом [19]. Другой индуктор матриксной

металлопротеиназы со сходными свойствами — эммприн (CD147) — имеет идентичную с матриптазой экспрессию в норме, при ЭАК и при предраковых процессах эндометрия [20]. Отмечено, что эндотелиальные клетки эндометрия пациенток с ЖГЭ и ЭАК вырабатывают собственные матриксные металлопротеиназы (MMP-1, MMP-2, MMP-3 и MMP-10) [19, 20], а также их ингибиторы в таком же количестве, как и клеточные линии эндотелиоцитов, теломеразы которых не укорачивается в процессе деления, что аналогично процессам, происходящим при делении злокачественных клеток [21].

Изменение клеточного микроокружения и его прогностическое значение при злокачественной трансформации эндометрия

Цитологическое исследование (мазок по Папаниколау) при ЖГЭ и ЭАК достаточно часто выявляет так называемые пенистые клетки, экспрессирующие на своей поверхности маркеры, позволяющие отнести их к популяции макрофагов [22]. Они определяются в равной степени как при гиперплазии, так и при злокачественных процессах в ткани эндометрия, что не позволяет использовать их для дифференциальной диагностики, а лишь помогает заподозрить неопластический процесс в эндометрии [22, 23], поэтому необходимо оценивать данный параметр комплексно [24, 25]. Усиление влияния эстрогенов, наблюдающееся при ЖГЭ и ЭАК, приводит к потере макрофагами способности к фагоцитозу [26].

Опухоль-ассоциированные макрофаги играют основную роль в регуляции изменения микроокружения при неопластических процессах в эндометрии. Различают 2 их подтипа: M1 (CD68) и M2 (CD163), обладающие различными эффектами [27]. Показана положительная корреляция между количеством макрофагов в строме и прогрессией ЖГЭ эндометрия в сторону развития ЭАК I типа, вероятно, за счет усиления экспрессии циклина D1 и MMP-2 [28]. Потеря рецепторов к прогестерону, увеличение плотности сосудов в строме и повышение экспрессии VEGF достоверно коррелируют с увеличением количества опухоли-ассоциированных макрофагов [29]; более того, высокая активность тимидинфосфорилазы в клетках стромы связана с высокой плотностью активированных макрофагов, которые в дальнейшем ускоряют опухолевый ангиогенез [10]. Количество макрофагов как в строме, так и в паренхиме значимо выше при I и II типах ЭАК, чем при гиперпластических процессах эндометрия, без наличия корреляции с гистопатологическими критериями прогноза заболевания [30], причем количество M1 было выше при II типе ЭАК. При ЖГЭ в строме определяется большее количество M2 в сравнении с обоими типами ЭАК [27]. Для трипленегативной ЭАК эндометрия (аналогичной

по молекулярному профилю трипл-негативному раку молочной железы) большее количество макрофагов в строме в месте инвазивного фронта связано с более низкой выживаемостью [31]. По данным других исследователей, существенно для прогноза количество макрофагов в инвазивном фронте и в самой опухоли: большее количество макрофагов в инвазивном фронте связано с более низкой степенью дифференцировки опухоли, более поздней стадией, более глубокой инвазией в миометрий и наличием лимфогенных метастазов, а количество макрофагов в центре опухоли коррелирует с пролиферативной активностью опухолевых клеток и плотностью микроциркуляторного русла [32]. Экспрессия ингибирующего фактора миграции макрофагов (macrophage migration inhibitory factor, MIF) нарастает в строме при прогрессии от нормального эндометрия (20 %) в сторону атипической ЖГЭ (45 %) к ЭАК (70 %), причем наиболее высокие его уровни отмечаются у пациенток с набором наилучших прогностических критериев [33, 34].

Исследования *in vitro* и *in vivo* показывают связь тучных клеток с процессами активации неоангиогенеза за счет выделения ими триптазы при ЖГЭ и ЭАК [35]. Другие исследователи показывают обратное: количество тучных клеток уменьшается при атипической ЖГЭ, а при ЭАК в зоне опухоли они и вовсе отсутствуют [36], хотя, как было сказано выше, неоангиогенез при данных процессах усилен.

Фибробласты, расположенные как на границе, так и непосредственно в опухоли, называют опухоль-ассоциированными фибробластами (cancer associated fibroblasts, CAFs). Их особенностью является способность вызывать пролиферацию, миграцию и инвазию клеток рака эндометрия *in vitro* за счет пара- и аутокринного путей [37]. Данная клеточная популяция обладает высокой секрецией макрофагального хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1), интерлейкинов 6 и 8, CCL5 и VEGF [38, 39]. Высокие уровни экспрессии в CAFs фактора стромальных клеток 1-альфа (SDF-1 α) связаны с глубиной инвазии и поражением лимфатических узлов, а соответственно, с худшим прогнозом при ЭАК [37]. Экспрессия трансформирующего фактора роста фибробластов бета (TGF- β) также достоверно увеличивается в ряду нормальный эндометрий \rightarrow простая ЖГЭ \rightarrow комплексная ЖГЭ \rightarrow ЭАК [40]. Одна из причин увеличения синтеза TGF- β — активация опухоль-трансформирующего гена гипофиза (*PTTG*); сверхэкспрессия данного гена в опухолевых клетках связана со снижением выживаемости [41]. Экспрессия FGFR2IIIc (изоформа рецептора к фактору роста фибробластов) достоверно выше в атипической ЖГЭ по сравнению с нормальным эндометрием, еще более она выражена в ЭАК G₂ по сравнению с G₁, однако в ЭАК G₃ экспрессия данного маркера низкая [42].

При злокачественной трансформации эндометрия происходит активация противоопухолевого компонента врожденного иммунитета. В норме в секреторную фазу количество клеток Лангенганса, CD4, CD8 больше по сравнению с фазой пролиферации, с преобладанием CD8 [43]. При злокачественных опухолях в сравнении с нормой количество CD4 в строме увеличивается при одновременном снижении CD8-лимфоцитов, особенно в области инвазивного фронта опухоли [44]. Более выраженная инфильтрация Т-лимфоцитами наблюдается при инфицировании вирусом папилломы человека, который присутствует в 25 % образцов рака эндометрия, и достоверно коррелирует с повышением пролиферативной активности и снижением экспрессии рецепторов к прогестерону [45, 46]. Частота хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови повышается при простой ЖГЭ, атипической ЖГЭ и ЭАК [47]. Показано, что большее количество интраэпителиальных Т-лимфоцитов CD8, инфильтрирующих опухоль, связано с лучшей выживаемостью (особое значение имеет их субпопуляция CD103), в то время как количество CD8-лимфоцитов в строме не влияет на прогноз [48]. Аналогичный эффект имеет инфильтрация опухоли CD3-лимфоцитами: снижение их количества в ЭАК ассоциировано с более поздней стадией и низкой выживаемостью [49]. Одним из первых изменений при развитии ЖГЭ и дальнейшей трансформации в ЭАК является постепенная утрата экспрессии клетками железистого компонента Toll-подобных рецепторов TLR-3 и TLR-4 [50]. Применение препаратов гестагенного ряда (прогестин) для лечения атипической ЖГЭ приводит к увеличению субпопуляции Т-киллеров, что оказывает дополнительный положительный терапевтический эффект [51]. Лигандами, регулирующими взаимодействие клеток с лимфоцитами и иммунный ответ, является семейство B7. B7-H3, определяющий опосредованный Т-лимфоцитами иммунный ответ, значимо выше экспрессируется на опухолевых клетках и клетках эндотелия сосудов ЭАК низкой степени дифференцировки и ЭАК II типа, нежели при ЖГЭ и ЭАК высокой степени дифференцировки, что может объяснять опухолевую прогрессию за счет угнетения Т-клеточного противоопухолевого иммунитета через B7-H3 [52]. Доля и интенсивность экспрессии другого представителя данного семейства — B7-H4 — также возрастает в ЭАК по сравнению с нормальным эндометрием и ЖГЭ, имея обратную корреляцию с количеством опухоль-ассоциированных лимфоцитов CD3 и CD8 и определяя более агрессивный потенциал опухоли [53].

Заключение

Изменение микроокружения в тканях опухоли уже давно рассматривается как один из механизмов,

способствующих злокачественной трансформации и опухолевой прогрессии. Описанные для эндометрия изменения микроциркуляторного русла и количественного состава стромальных клеточных популяций с изменением секреции ими биологически активных веществ могут использоваться в качестве как диагностических,

так и прогностических критериев у пациенток, позволяя персонализировать тактику их ведения, с последующей перспективой использования вышеописанных компонентов стромы в качестве терапевтических мишеней при разработке новых препаратов, учитывая их регуляторное влияние на канцерогенез.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646–74. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
2. Осинский С.П. Микроокружение опухолевых клеток и опухолевая прогрессия. Факторы стромального микроокружения. *Здоровье Украины* 2013;3(28):36–9. [Osinskiy S.P. Microenvironment of tumorous cells and tumor progression. *Factors of stromal microenvironment. Zdorov'e Ukraini* 2013;3(28): 36–9. (In Russ.)].
3. Бантыш Б.Б., Пауков В.С., Коган Е.А. Иммуноморфометрические особенности эпителиально-стромальных взаимоотношений при гиперплазии и раке эндометрия. *Архив патологии* 2012;(3): 22–5. [Bantysh B.B., Paukov V.S., Kogan E.A. Immunomorphologic features of epithelial-stromal relationships at hyperplasia and endometrial carcinoma. *Arkhiv Patologii* 2012;(3):22–5. (In Russ.)].
4. Czekierdowski A., Czekierdowska S., Czuba B. et al. Microvessel density assessment in benign and malignant endometrial changes. *J Physiol Pharmacol* 2008;59(4):45–51.
5. Horrée N., van Diest P.J., van der Groep P. et al. Hypoxia and angiogenesis in endometrioid endometrial carcinogenesis. *Cell Oncol* 2007;29(3):219–27.
6. Abulafia O., Triest W.E., Sherer D.M. et al. Angiogenesis in endometrial hyperplasia and stage I endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1995;86(4):479–85.
7. Erdem O., Erdem M., Erdem A. et al. Expression of vascular endothelial growth factor and assessment of microvascular density with CD 34 and endoglin in proliferative endometrium, endometrial hyperplasia, and endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(6):1327–32.
8. 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.
9. Dai H., Zhao S., Xu L. et al. Expression of Efp, VEGF and bFGF in normal, hyperplastic and malignant endometrial tissue. *Oncol Rep* 2010;23(3):795–9.
10. Sivridis E. Angiogenesis and endometrial cancer. *Anticancer Res* 2001;21(6): 4383–8.
11. Yokoyama Y., Charnock-Jones D.S., Licence D. et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)-D and its receptor, VEGF receptor 3, as a prognostic factor in endometrial carcinoma. *Clin Cancer Res* 2003;9(4):1361–9.
12. Fujiwaki R., Iida K., Kanasaki H. et al. Cyclooxygenase-2 expression in endometrial cancer: correlation with microvessel count and expression of vascular endothelial growth factor and thymidine phosphorylase. *Hum Pathol* 2002;33(2):213–9.
13. Boruban M.C., Altundag K., Kilic G.S., Blankstein J. From endometrial hyperplasia to endometrial cancer: insight into the biology and possible medical preventive measures. *Eur J Cancer Prev* 2008;17(2):133–8. DOI: 10.1097/CEJ.0b013e32811080ce.
14. Feng Z., Gan H., Cai Z. et al. Aberrant expression of hypoxia-inducible factor 1 α , TWIST and E-cadherin is associated with aggressive tumor phenotypes in endometrioid endometrial carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43(4):396–403. DOI: 10.1093/jjco/hys237.
15. Yunokawa M., Tanimoto K., Nakamura H. et al. Differential regulation of DEC2 among hypoxia-inducible genes in endometrial carcinomas. *Oncol Rep* 2007;17(4):871–8.
16. Ashton-Sager A., Paulino A.F., Afify A.M. GLUT-1 is preferentially expressed in atypical endometrial hyperplasia and endometrial adenocarcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2006;14(2):187–92. DOI: 10.1097/01.pai.0000162003.43334.c7.
17. Lindberg M.E., Stodden G.R., King M.L. et al. Loss of CDH1 and Pten accelerates cellular invasiveness and angiogenesis in the mouse uterus. *Biol Reprod* 2013;89(1):8. DOI: 10.1095/biolreprod.113.109462.
18. Hamid A.A., Mandai M., Fujita J. et al. Expression of cold-inducible RNA-binding protein in the normal endometrium, endometrial hyperplasia, and endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2003;22(3):240–7. DOI: 10.1097/01.PGP.0000070851.25718.EC.
19. Nakamura K., Hongo A., Kodama J. et al. Expression of matriptase and clinical outcome of human endometrial cancer. *Anticancer Res* 2009;29(5):1685–90.
20. Nakamura K., Kodama J., Hongo A., Hiramatsu Y. Role of emmprin in endometrial cancer. *BMC Cancer* 2012;12:191. DOI: 10.1186/1471-2407-12-191.
21. Krikun G., Mor G., Huang J. et al. Metalloproteinase expression by control and telomerase immortalized human endometrial endothelial cells. *Histol Histopathol* 2005;20(3):719–24. DOI: 10.14670/HH-20.719.
22. Silver S.A., Sherman M.E. Morphologic and immunophenotypic characterization of foam cells in endometrial lesions. *Int J Gynecol Pathol* 1998;17(2):140–5.
23. Iavazzo C., Kalmantis K., Ntziora F. et al. Detection of large histiocytes in pap smears: role in the prediction of endometrial pathology? *Bratisl Lek Listy* 2008;109(11):497–8.
24. Nguyen T.N., Bourdeau J.L., Ferenczy A., Franco E.L. Clinical significance of histiocytes in the detection of endometrial adenocarcinoma and hyperplasia. *Diagn Cytopathol* 1998;19(2):89–93.
25. Nassar A., Fleisher S.R., Nasuti J.F. Value of histiocyte detection in Pap smears for predicting endometrial pathology. An institutional experience. *Acta Cytol* 2003;47(5):762–7. DOI: 10.1159/000326602.
26. Ashkenazy M., Lancet M., Borenstein R., Czernobilsky B. Endometrial foam cells. Non-estrogenic and estrogenic. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983;62(3):193–7.
27. Kelly M.G., Francisco A.M., Cimic A. et al. Type 2 Endometrial cancer is associated with a high density of tumor-associated macrophages in the stromal compartment. *Reprod Sci* 2015;22(8):948–53. DOI: 10.1177/1933719115570912.
28. Hu H.L., Bai H.S., Pan H.X. Correlation between TAMs and proliferation and invasion of type I endometrial carcinoma. *Asian Pac J Trop Med* 2015;8(8):643–50. DOI: 10.1016/j.apjtm.2015.07.009.
29. Jiang X.F., Tang Q.L., Li H.G. et al. Tumor-associated macrophages correlate with progesterone receptor loss in endometrial endometrioid adenocarcinoma. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39(4):855–63. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2012.02036.x.
30. Dun E.C., Hanley K., Wieser F. et al. Infiltration of tumor-associated macrophages is increased in the epithelial and stromal compartments of endometrial carcinomas.

- Int J Gynecol Pathol 2013;32(6):576–84. DOI: 10.1097/PGP.0b013e318284e198.
31. Jiang X.F., Tang Q.L., Shen X.M. et al. Tumor-associated macrophages, epidermal growth factor receptor correlated with the triple negative phenotype in endometrial endometrioid adenocarcinoma. *Pathol Res Pract* 2012;208(12):730–5. DOI: 10.1016/j.prp.2012.09.011.
32. Soeda S., Nakamura N., Ozeki T. et al. 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.
33. Xiao W., Jin O., Han S. et al. Correlations of leukemia inhibitory factor and macrophage migration inhibitory factor with endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015;36(2):146–9.
34. Xiao W., Dong X., Zhao H. et al. Expression of MIF and c-erbB-2 in endometrial cancer. *Mol Med Rep* 2016;13(5):3828–34. DOI: 10.3892/mmr.2016.4992.
35. Ribatti D., Finato N., Crivellato E. et al. Neovascularization and mast cells with tryptase activity increase simultaneously with pathologic progression in human endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(6):1961–5. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.04.055.
36. D'Souza O.A., Rameshkumar K., Nirmala V. Mast cells and macrophages in endometrial lesions. *Indian J Pathol Microbiol* 1994;37(4):367–73.
37. Erdem O., Erdem M., Erdem A. et al. Expression of vascular endothelial growth factor and assessment of microvascular density with CD 34 and endoglin in proliferative endometrium, endometrial hyperplasia, and endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(6):1327–32.
38. Subramaniam K.S., Tham S.T., Mohamed Z. et al. Cancer-associated fibroblasts promote proliferation of endometrial cancer cells. *PLoS One* 2013;8(7):e68923. DOI: 10.1371/journal.pone.0068923.
39. Subramaniam K.S., Omar I.S., Kwong S.C. et al. Cancer-associated fibroblasts promote endometrial cancer growth via activation of interleukin-6/STAT-3/c-Myc pathway. *Am J Cancer Res* 2016;6(2):200–13.
40. Gold L.I., Saxena B., Mittal K.R. et al. Increased expression of transforming growth factor beta isoforms and basic fibroblast growth factor in complex hyperplasia and adenocarcinoma of the endometrium: evidence for paracrine and autocrine action. *Cancer Res* 1994;54(9):2347–58.
41. Wang Y.K., Cui N., Li J., Luo B. Expression of pituitary tumor-transforming gene in endometrial carcinoma. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2004;39(8):538–42.
42. Peng W.X., Kudo M., Fujii T. et al. Altered expression of fibroblast growth factor receptor 2 isoform IIIc: relevance to endometrioid adenocarcinoma carcinogenesis and histological differentiation. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(3):1069–76.
43. Hachisuga T., Fukuda K., Nakamura S. et al. Local immune response in endometrial carcinomas. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(1):110–4.
44. Pascual-Garcia M., Bértolo C., Nieto J.C. et al. CD8 down-regulation on cytotoxic T lymphocytes of patients with endometrioid endometrial carcinomas. *Hum Pathol* 2016;56:180–8. DOI: 10.1016/j.humpath.2016.05.025.
45. Леваков С.А., Зайратьянц О.В., Сидорова И.С. и др. Частота выявления разных серотипов вируса папилломы человека при атипической железистой гиперплазии и аденокарциноме эндометрия и их иммуноморфологические особенности в вирусопозитивных наблюдениях. *Архив патологии* 2007;69(2):6–9. [Levakov S.A., Zairat'iants O.V., Sidorova I.S. et al. Detection rates of various serotypes of human papilloma virus in atypical glandular hyperplasia and adenocarcinoma of the endometrium and their immunomorphological features in virus-positive cases. *Arkhiv Patologii* 2007;69(2):6–9. (In Russ.)].
46. Zbroch T., Knapp P., Knapp P. Human papilloma virus (HPV) infection in the pathology of the endometrium. Role of immunological activation in antiviral and antineoplastic defense. *Med Wieku Rozwoj* 2002;6(1):43–55.
47. Polishchuk L.Z., Nesina I.P. Structural chromosome aberrations in the peripheral blood lymphocytes in patients with pre-cancer and endometrial cancer. *Tsitol Genet* 1995;29(3):17–24.
48. Workel H.H., Komdeur F.L., Wouters M.C. et al. CD103 defines intraepithelial CD8+ PD1+ tumour-infiltrating lymphocytes of prognostic significance in endometrial adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 2016;60:1–11. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.026.
49. Čermáková P., Melichar B., Tomšová M. et al. Prognostic significance of CD3+ tumor-infiltrating lymphocytes in patients with endometrial carcinoma. *Anticancer Res* 2014;34(10):5555–61.
50. Allhorn S., Böing C., Koch A.A. et al. TLR3 and TLR4 expression in healthy and diseased human endometrium. *Reprod Biol Endocrinol* 2008;6:40. DOI: 10.1186/1477-7827-6-40.
51. Witkiewicz A.K., McConnell T., Potoczek M. et al. Increased natural killer cells and decreased regulatory T cells are seen in complex atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins. *Hum Pathol* 2010;41(1):26–32. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.06.012.
52. Brunner A., Hinterholzer S., Riss P. et al. Immunoreexpression of B7-H3 in endometrial cancer: relation to tumor T-cell infiltration and prognosis. *Gynecol Oncol* 2012;124(1):105–11. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.09.012.
53. Miyatake T., Tringler B., Liu W. et al. B7-H4 (DD-O110) is overexpressed in high risk uterine endometrioid adenocarcinomas and inversely correlated with tumor T-cell infiltration. *Gynecol Oncol* 2007;106(1):119–27. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.03.039.

Вклад авторов

Ю.С. Корнева, Р.В. Украинец: обзор публикаций по теме, написание и редактирование рукописи;
А.Е. Доросевич: разработка дизайна исследования, редактирование рукописи.

Authors' contributions

Yu.S. Korneva, R.V. Ukrainets: reviewing of publications of the article's theme, article writing and editing;
A.E. Dorosevich: developing the research design, article editing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Ю.С. Корнева/Yu.S. Korneva: <https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>
Р.В. Украинец/R.V. Ukrainets: <https://orcid.org/0000-0002-0590-1399>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Статья поступила: 20.12.2018. Принята к публикации: 21.02.2019.

Article received: 20.12.2018. Accepted for publication: 21.02.2019.