

что японские недоношенные новорожденные значимо чаще являются маловесными к сроку гестации (50 % против 10 %,  $p < 0,0001$ ), при одинаковом гестационном сроке белорусские недоношенные новорожденные имеют большую массу тела при рождении по сравнению с японскими ( $p = 0,04$ ).

Несмотря на большее количество японских детей, рожденных в состоянии тяжелой асфиксии на 1-й минуте жизни, к 5-й минуте жизни они имели более высокую оценку по шкале Апгар ( $Z_t = -3,9$ ,  $p < 0,001$ ), лучшие показатели газового состава крови ( $Z_t = -2,9$ ,  $p = 0,004$ ), чем белорусские недоношенные новорожденные.

В неонатальном периоде у недоношенных белорусских новорожденных чаще, чем у японских была диагностирована внутриутробная инфекция (74,0 % против 8,0 % случаев,  $p < 0,0001$ ) и респираторный дистресс-синдром (88,0 % против 38,0 % случаев,  $p < 0,0001$ ).

Для реализации врожденной инфекции в европейской популяции пороговое значение принадлежит весу новорожденного  $\leq 2030$  г ( $p = 0,0001$ ).

Таким образом, на примере сравнения особенностей преждевременных родов в Республике Беларусь и в Японии установлено, что преждевременные роды имеют географические особенности, что обусловлено прежде всего социально-медицинскими и конституциональными факторами.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Martin JA, Osterman MJ. Preterm Births - United States, 2006 and 2010. *Morb Mortal Wkly Rep (MMWR)*. 2013;62:136-138.
2. York TP, Eaves LJ, Neale MC, Strauss III JF. The contribution of genetic and environmental factors to the duration of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(5):398-405.
3. Shankaran S, Lin A, Maller-Kesselman J, Zhang H, O'Shea T, Bada H, Kaiser J, Lifton R, Bauer C, Ment L. Maternal Race,

Demography, and Health Care Disparities Impact Risk for Intra-ventricular Hemorrhage in Preterm Neonates. *J Pediatr*. 2014;164(5):1005-11.e3.

4. Корбут ИА. Прогнозирование реализации врожденной инфекции у родильниц Гомельской области при повышенном перинатальном риске. *Медико-Биологические Проблемы Жизнедеятельности*. 2012;1(7):54-61.

5. Недосейкина МС, Захаренкова ТН, Барановская ЕИ. Особенности анамнеза, клинического течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с преждевременными родами. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2012;1(31):100-104.

6. Husain SM, Sinha AK, Bunce C, Arora P, Lopez W, Mun KS, M. Reddy A, Adams GGW. Relationships between Maternal Ethnicity, Gestational Age, Birth Weight, Weight Gain, and Severe Retinopathy of Prematurity. *J Pediatr*. 2013;163(1):67-72.

7. Balchin I, Steer PJ. Race, prematurity and immaturity. *Early Hum Dev*. 2007;83(12):749-754.

8. Margerison-Zilko CE, Talge NM. Preterm delivery trends by maternal race/ethnicity in the United States, 2006-2012. *Ann Epidemiol*. 2017;27:689-694.

#### REFERENSES

1. Martin JA, Osterman MJ. Preterm Births - United States, 2006 and 2010. *Morb Mortal Wkly Rep (MMWR)*. 2013;62:136-138.

2. York TP, Eaves LJ, Neale MC, Strauss III JF. The contribution of genetic and environmental factors to the duration of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(5):398-405.

3. Shankaran S, Lin A, Maller-Kesselman J, Zhang H, O'Shea T, Bada H, Kaiser J, Lifton R, Bauer C, Ment L. Maternal Race, Demography, and Health Care Disparities Impact Risk for Intra-ventricular Hemorrhage in Preterm Neonates. *J Pediatr*. 2014;164(5):1005-11.e3.

4. Korbut IA. Prognozirovanie realizatsii vrozhdennoj infekcii u rodilnic Gomelskoj oblasti pri povyshennom perinatalnom riske. *Medico-Biologicheskie Problemy Zhiznedejatelnosti*. 2012;1(7):54-61. (in Russ.)

5. Nedosejkina MS, Zakharenkova TN, Baranovskaja EI. Osobennosti anamneza, klinicheskogo techenija beremennosti, rodov i poslerodovogo perioda u zhenschin s prezhdevremennymi rodami. *Problemy Zdorovja i Ecologii*. 2012;1(31):100-104. (in Russ.)

6. Husain SM, Sinha AK, Bunce C, Arora P, Lopez W, Mun KS, M. Reddy A, Adams GGW. Relationships between Maternal Ethnicity, Gestational Age, Birth Weight, Weight Gain, and Severe Retinopathy of Prematurity. *J Pediatr*. 2013;163(1):67-72.

7. Balchin I, Steer PJ. Race, prematurity and immaturity. *Early Hum Dev*. 2007;83(12):749-754.

8. Margerison-Zilko CE, Talge NM. Preterm delivery trends by maternal race/ethnicity in the United States, 2006-2012. *Ann Epidemiol*. 2017;27:689-694.

Поступила 08.05.2018

УДК 618.14-006-091.8-076

## КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ И ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ТЕЛА МАТКИ

Д. А. Зиновкин

Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

**Цель:** выявить корреляционные взаимосвязи между параметрами опухолевого микроокружения эндометриоидной аденокарциномы и относительного риска ее прогноза.

**Материалы и методы.** Иммуногистохимическое и морфометрическое исследование было проведено на гистологическом материале 60 пациенток.

**Результаты.** Были выявлены корреляционные взаимосвязи между исследуемыми параметрами в группах с благоприятным и неблагоприятным исходами. Определены относительные риски прогрессии эндометриоидной аденокарциномы тела матки.

**Заключение.** Выявленные различия во взаимосвязях между морфологическими и иммуногистохимическими показателями у пациенток с эндометриоидной аденокарциномой тела матки с различной выживаемостью отражают биологические особенности опухолевого роста и прогрессии заболевания

**Ключевые слова:** рак эндометрия, опухолевое микроокружение, прогноз.

## CORRELATIVE INTERRELATIONS OF THE TUMOR MICROENVIRONMENT AND RELATIVE RISK OF UNFAVOURABLE OUTCOME OF ENDOMETRIOID ADENOCARCINOMA OF THE CORPUS UTERI

*D. A. Zinovkin*

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

**Objective:** to identify correlative interrelations among the parameters of the tumor microenvironment of endometrioid adenocarcinoma and relative risk of its prognosis.

**Material and methods.** Immunohistochemic and morphometric studies were performed on the histological material of 60 patients.

**Results.** Correlative interrelations were revealed among the studied parameters in groups with favorable and unfavorable outcomes. Relative risks for progression of endometrioid adenocarcinoma of the corpus uteri were determined.

**Conclusion.** The revealed differences in the interrelations among morphological and immunohistochemical parameters in female patients with endometrioid adenocarcinoma of the corpus uteri of different survival potential reflect biological features of the tumorous growth and the disease progression.

**Key words:** endometrial cancer, tumor microenvironment, prognosis.

### **Введение**

Прогностическими факторами, влияющими на прогрессию злокачественной опухоли, по мнению ряда авторов, являются степень анатомического распространения процесса, классифицированного по системе TNM, степень гистологической дифференцировки опухоли, наличие отдаленных метастазов в лимфатических узлах, возраст, вид лечения и многое другое [1]. На сегодняшний день существует небольшое количество работ, посвященных прогностическому значению маркеров перитуморозных опухоль-ассоциированных иммунных и стромально-сосудистых реакций в прогнозе эндометриоидной аденокарциномы (ЭА) тела матки [2, 3, 4].

На сегодняшний день представляет интерес изучение взаимосвязей между различными морфологическими и иммуногистохимическими маркерами: глубиной инвазии, стромально-сосудистым компонентом опухоли и основными типами клеток перитуморозных опухоль-опосредованных иммунных реакций ЭА, а также расчет относительного риска прогрессии данного типа опухоли.

### **Цель исследования**

Выявить корреляционные взаимосвязи между параметрами опухолевого микроокружения ЭА и относительный риск прогрессии данной опухоли на основании представленных параметров.

### **Материалы и методы**

В исследовании использовался гистологический материал 60 случаев ЭА тела матки. Все пациентки находились в возрасте от 42 до 80 лет. Медиана возраста составила 63,0 (58,0–71,0) года, что соответствует медиане заболеваемости раком эндометрия по данным рекомендаций диагностики и лечения Европейского общества медицинской онкологии [5]. Все пациентки были распределены по двум груп-

пы: 1-я — с ранней (до 3 лет) прогрессией заболевания и гибелью пациенток; 2-я — прожившие более 3 лет после постановки диагноза.

Для исследования готовили срезы толщиной 3–4 мкм, которые монтировали на обработанные L-полилизинном предметные стекла. Иммуногистохимическую реакцию проводили на срезах, полученных с парафиновых блоков опухолей, фиксированных в формалине и прошедших обычную проводку с использованием высокотемпературных методов восстановления антигенной иммунореактивности (обработка в микроволновой печи). В данном исследовании использовали первичные моноклональные мышинные антитела (Diagnostic Biosystems, США): для выявления опухоль-ассоциированных макрофагов (ОАМ) — антитела к CD68, опухоль-ассоциированных Т-лимфоцитов (ОАТ) — к CD3, опухоль-ассоциированных В-лимфоцитов (ОАВ) — к CD20, опухоль-ассоциированных NK-лимфоцитов (NK) — к CD57, опухоль-ассоциированных дендритических клеток (ДК) — антитела к S100, сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) — к VEGF, площади, количества сосудов в 1 мм<sup>2</sup> и количества опухолевых эмболов в 1 мм<sup>2</sup> — к CD34. Визуализацию результатов иммуногистохимической реакции и контр-окрашивание гематоксилином проводили с помощью системы визуализации антител Mouse UnoVue™ HRP/DAB Detection System Kit (Diagnostic Biosystems, США).

При рутинном гистологическом исследовании выявляли наличие MELF-структур в строме опухоли и глубину ее инвазии.

Микропрепараты фотографировали с помощью микроскопа «Nicon Eclipse 50i» с цифровой фотокамерой DS-F1 с разрешением 1689 на 1415 пикселей в 5 неперекрывающихся полях зрения. Подсчет параметров проводили с использованием пакета прикладных программ

для анализа изображений. Все измерения осуществляли при увеличении  $\times 400$ , площадь одного поля зрения составляла  $6299,11 \times 397,67 = 118\,952,07$  мкм<sup>2</sup>. Экспрессию антител опухоль-опосредованных иммунных реакций оценивали исходя из процента иммуногистохимически позитивных клеток на 100 клеток в поле зрения, результат выражали в процентном содержании позитивных клеток. Экспрессию VEGF выявляли в эпителиальном компоненте опухоли и выражали в процентах позитивных клеток. Площадь сосудов в 1 мм<sup>2</sup> выявляли с использованием инструмента «площадь сложных фигур» в 5 полях зрения и пересчитывали в 1 мм<sup>2</sup>. Количество сосудов и опухолевых эмболов в 1 мм<sup>2</sup> определяли также в 5 неперекрывающихся полях зрения и рассчитывали их количество в 1 мм<sup>2</sup>. Глубину инвазии определяли, десятикратно измеряя толщину от серозной/адвентициальной оболочки до самой нижней границы опу-

холи. MELF-структуры выявляли либо не выявляли при микроскопии.

Корреляционные взаимосвязи между параметрами опухолевого микроокружения определяли в 1-й и 2-й группах отдельно с использованием критерия Тау-Кедалла ( $\tau$ ). Пороговые значения показателей, полученных при ROC-анализе в предыдущих наших исследованиях, были использованы для расчета относительного риска (ОР) раннего (до 3 лет) неблагоприятного исхода заболевания [6, 7]. Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ . Обработку данных проводили с использованием пакета программ «MedCalc», v15.4 и «Statistica», 6.0.

#### Результаты и обсуждения

Характер корреляций между клинико-морфологическими и иммуногистохимическими показателями в подгруппе пациентов с низкой выживаемостью представлен в таблице 1.

Таблица 1 — Характер корреляционных связей у пациенток, проживших до 3 лет

Показатель	$\tau$	p
Глубина инвазии vs количество сосудов в 1 мм <sup>2</sup>	0,375	0,009
ОАТ vs количество сосудов в 1 мм <sup>2</sup>	-0,369	0,010
ОАВ vs НК	0,480	0,001
ОАВ vs ДК	0,463	0,001
ДК vs VEGF	-0,306	0,032

Глубина инвазии и наличие опухолевых эмболов в сосудах, по мнению ряда авторов, являлись независимыми предикторами течения эндометриального рака, в том числе эндометриоидной аденокарциномы [8, 9, 10].

Прямая корреляционная связь между глубиной инвазии и количеством сосудов в 1 мм<sup>2</sup> опухоли ( $\tau = 0,375$ ;  $p = 0,009$ ) может указывать на усиление ангиогенеза в строме опухоли в процессе инвазивного роста.

Клеточное звено противоопухолевого иммунитета играет важную роль в подавлении ангиогенеза и локальном снижении экспрессии ангиогенных факторов [11]. Наше исследование подтвердило эти литературные данные. При проведении корреляционного анализа между ОАТ и количеством сосудов в 1 мм<sup>2</sup> ткани опухоли определялась обратная связь ( $\tau = -0,369$ ;  $p = 0,010$ ).

ОАВ имели прямую корреляционную связь с НК ( $\tau = 0,480$ ;  $p = 0,001$ ). Такие же данные были получены в экспериментальной работе Y. Zhang et al. (2013) при изучении роли В-лимфоцитов в развитии опухоль-опосредованных иммунных реакций [12].

Корреляционный анализ между показателями количества CD20 и S100-позитивных клеток выявил прямую связь ( $\tau = 0,463$ ;  $p = 0,001$ ). Данная связь может являться проявлени-

ем взаимодействия между ОАВ и ДК посредством В-лимфоцит-стимулирующего фактора.

M. Gulubova et al. (2016) на примере рака щитовидной железы показала активное участие экспрессируемого опухолью VEGF в снижении количества и дифференцировки S100-позитивных ДК [13]. Обратная корреляционная связь наблюдалась в случаях неблагоприятного исхода ЭА между количеством ДК и VEGF ( $\tau = -0,306$ ;  $p = 0,032$ ), что возможно в ЭА также связано с влиянием VEGF на количество и дифференцировку опухоль-ассоциированных ДК в перитуморозной зоне.

Также в исследовании были изучены корреляционные взаимосвязи между критериями у пациенток с высокой выживаемостью. Характер зависимостей между исследуемыми показателями представлен в таблице 2.

Также как и в группе с неблагоприятным исходом, в данной группе наблюдалась прямая корреляционная связь между MELF структурами стромы и глубиной инвазии опухоли ( $\tau = 0,330$ ;  $p = 0,005$ ). Глубина инвазии опухоли и количество опухолевых эмболов в сосудах в 1 мм<sup>2</sup>, также имела прямую корреляционную связь ( $\tau = 0,426$ ;  $p < 0,001$ ).

Обратная корреляционная связь отмечалась между глубиной инвазии опухоли и количеством ДК ( $\tau = -0,524$ ;  $p < 0,001$ ).

Таблица 2 — Характер корреляционных связей в группе пациенток, проживших более 3 лет

Показатель	$\tau$	$p$
MELF vs глубина инвазии опухоли	0,330	0,005
Глубина инвазии опухоли vs количество опухолевых эмболов в сосудах в 1 мм <sup>2</sup>	0,426	< 0,001
Глубина инвазии опухоли vs ДК	-0,524	< 0,001
Количество опухолевых эмболов в сосудах в 1 мм <sup>2</sup> vs ДК	-0,397	< 0,001
Количество опухолевых эмболов в сосудах в 1 мм <sup>2</sup> vs VEGF	0,305	0,010
Площадь сосудов в 1 мм <sup>2</sup> vs НК	-0,545	< 0,001
Площадь сосудов в 1 мм <sup>2</sup> vs VEGF	0,387	0,001

ДК играют важную роль в противоопухолевом иммунитете и, по мнению ряда авторов, подавляют ангиогенез и метастазирование злокачественных опухолей [14]. В нашем исследовании количество эмболов в сосудах в 1 мм<sup>2</sup> имело обратную корреляционную связь с количеством ДК ( $\tau = -0,397$ ;  $p < 0,001$ ).

Также количество опухолевых эмболов в сосудах в 1 мм<sup>2</sup> имело прямую корреляционную связь с экспрессией VEGF железистыми клетками опухоли ( $\tau = 0,305$ ;  $p = 0,010$ ), что являлось одним из проявлений проангиогенного действия VEGF в развитии ЭА [15].

Выявленная обратная корреляционная связь между площадью сосудов в 1 мм<sup>2</sup> и количеством НК ( $\tau = -0,545$ ;  $p < 0,001$ ) может являться подтверждением гипотезы A. Bruno et al. (2014) об изменении поляризации не только в ОАМ, но и НК и дальнейшем участии последних в неоангиогенезе [14].

Наблюдаемая прямая корреляционная связь слабой силы между площадью сосудов в 1 мм<sup>2</sup> и экспрессией VEGF ( $\tau = 0,387$ ;  $p = 0,001$ ) была вызвана возможным действием VEGF на рост новых сосудов ЭА [13].

Для сравнительного анализа между группами пациенток с различными исходами был проведен расчет ОР неблагоприятного исхода заболевания.

Расчет ОР показал, что факторами риска развития неблагоприятного исхода заболевания являются следующие прогностические критерии:

- наличие десмопластической реакции стромы по типу MELF (ОР = 3,7; 95 % ДИ (1,7–8,1);  $p < 0,001$ );
- инвазия опухоли в миометрий более 54,1 % (ОР = 2,5; 95% ДИ (1,5–4,3);  $p < 0,001$ );
- количество сосудов в 1 мм<sup>2</sup> ткани опухоли более 114 (ОР = 5,8; 95 % ДИ (2,7–13,4);  $p < 0,001$ );
- площадь сосудов в 1 мм<sup>2</sup> более 3541,2 мкм<sup>2</sup> (ОР = 5,9; 95% ДИ (2,8–12,1);  $p < 0,001$ );
- количество опухолевых эмболов в 1 мм<sup>2</sup> (ОР = 3,2; 95 % ДИ (1,5–6,6);  $p < 0,001$ );
- высокая экспрессия VEGF (ОР = 7; 95 % ДИ (3,2–15,7);  $p < 0,001$ );
- слабая инфильтрация ОАТ (ОР = 7,7; 95 % ДИ (3,7–14,4);  $p < 0,001$ );
- слабая инфильтрация ОАМ (ОР = 4,2; 95 % ДИ (1,6–9,1);  $p < 0,001$ );

- выраженная инфильтрация ОАВ (ОР = 5,6; 95 % ДИ (2,7–12,7)  $p < 0,001$ );

- увеличение количества ДК выше порогового уровня (ОР = 4,2; 95 % ДИ (1,6–9,1)  $p < 0,001$ ).

Полный сравнительный анализ морфологических и иммуногистохимических показателей пациенток с различными исходами ЭА представлен на рисунке 1.

В группе пациенток с неблагоприятным исходом определялись MELF структуры у 16 пациенток (53,3 %), глубина инвазии ЭА в миометрий > 54,1 % отмечалась в 20 случаях (66,7 %).

При благоприятном исходе ЭА отсутствие MELF структуры роста опухоли наблюдалось у 29 пациенток (96,7 %), глубина инвазии ЭА в миометрий  $\leq 54,1$  % отмечалась в 24 случаях (80,0 %).

У пациенток с низкой выживаемостью наиболее часто выявлялось количество сосудов в 1 мм<sup>2</sup> ткани опухоли более 114 (21 случай), что составило 70,0 %, площадь сосудов в 1 мм<sup>2</sup> более 3541,2 мкм<sup>2</sup> определялась во всех случаях — 25 (83,3 %) страдающих ЭА, количество опухолевых эмболов более 6,7 в 1 мм<sup>2</sup> обнаруживалось в 21 случае, что составило 70,0 %. Высокая экспрессия VEGF наблюдалась у 25 (83,3 %) женщин, страдающих ЭА, снижение CD3-позитивных клеток менее порогового значения выявлялась в 22 (73,3 %) случаях, увеличение количества ОАВ отмечалась в меньшем количестве — 12 (40,0 %) случаев, инфильтрация опухоли в зоне инвазии CD57-позитивными иммунными клетками ниже 30,8 % была в 20 (66,7 %) наблюдениях. Снижение ОАМ менее порогового значения 45,5 % отмечалась в 18 (60,0 %) случаях, определялось увеличение выше порогового значения S100-позитивных клеток в 9 (30,0 %) случаях.

У пациенток с высокой выживаемостью наиболее часто выявлялось количество сосудов в 1 мм<sup>2</sup> ткани опухоли менее 114 (30 случаев), что составило 100,0 %, площадь сосудов в 1 мм<sup>2</sup> менее 3541,2 мкм<sup>2</sup> определялась в — 29 (96,7 %) случаях, количество опухолевых эмболов менее 6,7 в 1 мм<sup>2</sup> обнаруживалось в 30 случаях, что составило 100,0 %. Повышение экспрессии VEGF наблюдалась у всех 25 (83,3 %) женщин, ОАТ менее порогового зна-

чения выявлялись в 22 (73,3 %) случаях, ОАВ имелись в большем количестве случаев — 27 (91,4 %), НК-клетки были выше порогового значения (30,8 %) в 27 (91,4 %) наблюдениях.

Количество ОАМ менее порогового значения 45,5 % отмечалось в 6 (20,0 %) случаях, ДК выше порогового значения не выявлялись ни в одном случае.

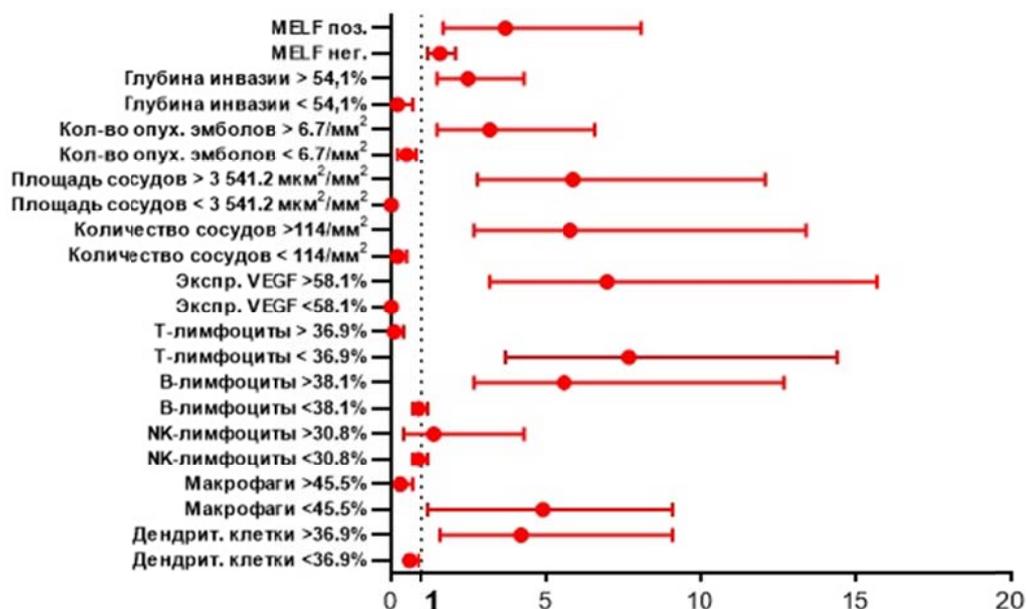


Рисунок 1 — Относительный риск при различных исходах эндометриоидной аденокарциномы в зависимости от пороговых значений морфологических и иммуногистохимических показателей

Таким образом, проведенное исследование значимости клинико-морфологических критериев прогрессии ЭА у пациенток выявило, что факторами риска развития неблагоприятного исхода заболевания являются: наличие десмопластической реакции стромы по типу MELF структур и инвазия опухоли в миометрий более 54,1 %.

Полученные нами данные также подтверждают, что наличие изменений стромы является фактором риска неблагоприятного прогноза у пациенток с I–III стадией после радикального лечения.

У пациенток, страдавших ЭА, глубина инвазии опухоли > 54,1 % в миометрий являлась неблагоприятным прогностическим признаком. Полученное пороговое значение глубины инвазии ЭА близко рекомендованному FIGO для оценки прогноза заболевания (50 %).

Также наше исследование позволило определить значимость различных иммуногистохимических маркеров для показателя общей наблюдаемой выживаемости и ОР неблагоприятного исхода заболевания. Высокая плотность сосудистой сети является прогностически значимым критерием неблагоприятного прогноза заболевания, также как и экспрессия VEGF. Проведенное нами исследование подтвердило значимость данных прогностических факторов ( $p < 0,001$ ). Кроме того, было установлено, что точное значение количества эмболов в 1 мм<sup>2</sup> ткани опухоли является фактором риска неблагоприятного

течения ЭА ( $p < 0,001$ ). Полученные нами данные позволили определить значение отдельных факторов опухоль-опосредованных иммунных реакций. Снижение количества ОАТ, НК-лимфоцитов и ОАМ является фактором риска неблагоприятного исхода заболевания. В нашем исследовании также подтвердились эти данные ( $p < 0,001$ ).

Установленное нами увеличение количества ОАВ может быть ассоциировано со снижением общего количества ОАТ и НК-клеток в перитуморозном инфильтрате при неблагоприятном исходе заболевания ( $p < 0,001$ ). Большое количество ДК также было связано с неблагоприятным исходом ЭА. Следует отметить, что в доступных нам литературных источниках была найдена только одна публикация, указывающая на связь выраженной инфильтрации данным типом клеток и прогрессией рака [15].

#### Выводы

1. У пациенток с низкой выживаемостью были выявлены 4 зависимости, связанные с различными маркерами иммунных реакций: обратные корреляционные связи между количеством ОАТ и количеством сосудов в 1 мм<sup>2</sup> ( $\tau = -0,369$ ;  $p = 0,010$ ) и между количеством ДК и VEGF ( $\tau = 0,304$ ;  $p = 0,010$ ). Также определялись прямые корреляционные связи между количеством ОАВ и НК ( $\tau = 0,480$ ;  $p = 0,001$ ) и между количеством ОАВ и ДК ( $\tau = 0,463$ ;  $p = 0,001$ ).

2. У пациенток с высокой выживаемостью были выявлены 3 зависимости, связанные с различными маркерами иммунных реакций: обратные корреляционные связи между глубиной инвазии опухоли и количеством ДК ( $\tau = -0,524$ ;  $p < 0,001$ ); количеством опухолевых эмболов в сосудах в 1 мм<sup>2</sup> и количеством ДК ( $\tau = -0,397$ ;  $p < 0,001$ ); площадь сосудов в 1 мм<sup>2</sup> и количеством НК ( $\tau = -0,545$ ;  $p < 0,001$ ).

3. Выявленные различия во взаимосвязях между морфологическими и иммуногистохимическими показателями у пациенток с ЭА с различной выживаемостью отражают биологические особенности опухолевого роста и прогрессии заболевания.

4. Относительный риск прогрессии ЭА повышается при наличии реакции стромы по типу MELF (ОР = 3,7; 95% ДИ (1,7–8,1);  $p < 0,001$ ), глубины инвазии более 54,1 % (ОР = 2,5; 95 % ДИ (1,5–4,3);  $p < 0,001$ ), увеличении количества (ОР = 5,8; 95 % ДИ (2,7–13,4);  $p < 0,001$ ) и площади сосудов (ОР = 5,9; 95 % ДИ (2,8–12,1);  $p < 0,001$ ), количества эмболов в 1 мм<sup>2</sup> (ОР = 3,2; 95 % ДИ (1,5–6,6);  $p < 0,001$ ), высокой экспрессии VEGF (ОР = 7; 95 % ДИ (3,2–15,7);  $p < 0,001$ ), снижении количества ОАТ (ОР = 7,7; 95 % ДИ (3,7–14,4);  $p < 0,001$ ) и ОАМ (ОР = 4,2; 95 % ДИ (1,6–9,1);  $p < 0,001$ ) и увеличении количества ОАВ (ОР = 5,6; 95 % ДИ (2,7–12,7);  $p < 0,001$ ) и ДК (ОР = 4,2; 95 % ДИ (1,6–9,1)  $p < 0,001$ ).

#### ЛИТЕРАТУРА

- Rădulescu D, Cărauleanu MD. Prognostic factors in endometrial carcinoma. *Pathology*. 2014;46
- Matias-Guiu X, Davidson B. Prognostic biomarkers in endometrial and ovarian carcinoma. *Virchows Arch*. 2014 Jul;464(3):315-31.
- Hahn H-S, Lee I-H, Kim T-J, Lee K-H, Shim J-U, Kim J-W, Lim K-T. Lymphovascular space invasion is highly associated with lymph node metastasis and recurrence in endometrial cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2013;53(3):293-7.
- Hachisuga T, Fukuda K, Nakamura S, Iwasaka T, Sugimori H. Local immune response in endometrial carcinomas. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(1):110-4.
- Azueta A, Gatius S, Matias-Guiu X. Endometrioid carcinoma of the endometrium: pathologic and molecular features. *Semin Diagn Pathol*. 2010;27(4):226-40.
- Zinovkin D, Pranjol MZI. Tumor-Infiltrated Lymphocytes, Macrophages, and Dendritic Cells in Endometrioid Adenocarcinoma of Corpus Uteri as Potential Prognostic Factors. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(7):1207-12.
- Zinovkin DA, Pranjol MZI, Petrenyov DR, Nadyrov EA, Savchenko OG. The Potential Roles of MELF-Pattern, Microvessel Density, and VEGF Expression in Survival of Patients with Endometrioid Endometrial Carcinoma: A Morphometrical and Immunohistochemical Analysis of 100 Cases. *J Pathol Transl Med*. 2017;51(5):456-62.
- Geels Y, Pijnenborg J, Erp SVDB-V, Sniijders M, Bulten J, Massuger L. Absolute depth of myometrial invasion in endometrial cancer is superior to the currently used cut-off value of 50%. *Gynecol Oncol*. 2013;129(2):285-91.
- Momeni M, Kolev V, Cardenas-Goicoechea J, Getrajdman J, Fishman D, Chuang L, Kalir T, Rahaman J, Zakashansky K. Does the type of surgery for early-stage endometrial cancer affect the rate of reported lymphovascular space invasion in final pathology specimens? *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(1).
- Francis S, Boothe D, Werner T, Wolfson A, Gaffney D. The Prognostic Value of Lymphovascular Space Invasion in Locoregional Endometrial Cancer by Adjuvant Treatment and Stage. *Brachytherapy*. 2017;16(3).
- Szekeres K, Koul R, Mauro J, Lloyd M, Johnson J, Blanck G. An Oct-1-based, feed-forward mechanism of apoptosis inhibited by co-culture with Raji B-cells: Towards a model of the cancer cell/B-cell microenvironment. *Exp Mol Pathol*. 2014;97(3):585-9.
- Zhang Y, Gallastegui N, Rosenblatt JD. Regulatory B cells in anti-tumor immunity. *Int Immunol*. 2015;27(10):521-30.
- Gulubova M, Ivanova K, Ananiev J, Gerenova J, Zdravski A, Stoyanov H, Vlaykova T. VEGF expression, microvessel density and dendritic cell decrease in thyroid cancer. *Biotechnol Biotechnol Equip*. 2014 Apr;28(3):508-17.
- Malyguine A, Dunham K, Sayers TJ, Shurin MR. Evaluation of the Tumor Immunoenvironment in Clinical Trials. *The Tumor Immunoenvironment*. 2013:695-706.
- Schmid BC, Oehler MK. Improvements in Progression-Free and Overall Survival Due to the Use of Anti-Angiogenic Agents in Gynecologic Cancers. *Curr Treat Options Oncol*. 2015;16(1).

#### REFERENCES

- Rădulescu D, Cărauleanu MD. Prognostic factors in endometrial carcinoma. *Pathology*. 2014;46
- Matias-Guiu X, Davidson B. Prognostic biomarkers in endometrial and ovarian carcinoma. *Virchows Arch*. 2014 Jul;464(3):315-31.
- Hahn H-S, Lee I-H, Kim T-J, Lee K-H, Shim J-U, Kim J-W, Lim K-T. Lymphovascular space invasion is highly associated with lymph node metastasis and recurrence in endometrial cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2013;53(3):293-7.
- Hachisuga T, Fukuda K, Nakamura S, Iwasaka T, Sugimori H. Local immune response in endometrial carcinomas. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(1):110-4.
- Azueta A, Gatius S, Matias-Guiu X. Endometrioid carcinoma of the endometrium: pathologic and molecular features. *Semin Diagn Pathol*. 2010;27(4):226-40.
- Zinovkin D, Pranjol MZI. Tumor-Infiltrated Lymphocytes, Macrophages, and Dendritic Cells in Endometrioid Adenocarcinoma of Corpus Uteri as Potential Prognostic Factors. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(7):1207-12.
- Zinovkin DA, Pranjol MZI, Petrenyov DR, Nadyrov EA, Savchenko OG. The Potential Roles of MELF-Pattern, Microvessel Density, and VEGF Expression in Survival of Patients with Endometrioid Endometrial Carcinoma: A Morphometrical and Immunohistochemical Analysis of 100 Cases. *J Pathol Transl Med*. 2017;51(5):456-62.
- Geels Y, Pijnenborg J, Erp SVDB-V, Sniijders M, Bulten J, Massuger L. Absolute depth of myometrial invasion in endometrial cancer is superior to the currently used cut-off value of 50%. *Gynecol Oncol*. 2013;129(2):285-91.
- Momeni M, Kolev V, Cardenas-Goicoechea J, Getrajdman J, Fishman D, Chuang L, Kalir T, Rahaman J, Zakashansky K. Does the type of surgery for early-stage endometrial cancer affect the rate of reported lymphovascular space invasion in final pathology specimens? *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(1).
- Francis S, Boothe D, Werner T, Wolfson A, Gaffney D. The Prognostic Value of Lymphovascular Space Invasion in Locoregional Endometrial Cancer by Adjuvant Treatment and Stage. *Brachytherapy*. 2017;16(3).
- Szekeres K, Koul R, Mauro J, Lloyd M, Johnson J, Blanck G. An Oct-1-based, feed-forward mechanism of apoptosis inhibited by co-culture with Raji B-cells: Towards a model of the cancer cell/B-cell microenvironment. *Exp Mol Pathol*. 2014;97(3):585-9.
- Zhang Y, Gallastegui N, Rosenblatt JD. Regulatory B cells in anti-tumor immunity. *Int Immunol*. 2015;27(10):521-30.
- Gulubova M, Ivanova K, Ananiev J, Gerenova J, Zdravski A, Stoyanov H, Vlaykova T. VEGF expression, microvessel density and dendritic cell decrease in thyroid cancer. *Biotechnol Biotechnol Equip*. 2014 Apr;28(3):508-17.
- Malyguine A, Dunham K, Sayers TJ, Shurin MR. Evaluation of the Tumor Immunoenvironment in Clinical Trials. *The Tumor Immunoenvironment*. 2013:695-706.
- Schmid BC, Oehler MK. Improvements in Progression-Free and Overall Survival Due to the Use of Anti-Angiogenic Agents in Gynecologic Cancers. *Curr Treat Options Oncol*. 2015;16(1).