

## СЕКЦИЯ 8 «НОРМАЛЬНАЯ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ»

УДК [577.346]618.14-006.6-097:615.849.14

### АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОК НА ОСНОВАНИИ ПАРАМЕТРОВ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ТЕЛА МАТКИ

*Зиновкин Д. А.*

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

#### *Введение*

Опухолевое микроокружение представляет из себя динамическую систему, включающую клетки злокачественной опухоли, опухоль-ассоциированные фибробласты, эндотелиальные клетки и перициты, которые формируют кровеносное русло опухоли, иммунных клеток, и внеклеточного матрикса [1]. Ведущую роль в регуляции данной системы играют Т-регуляторные и NK лимфоциты [2].

Foxp3 — это фактором который можно сказать играет основную роль в Т-клеточном звене иммунной системы. Он экспрессируется регуляторными Т-клетками (Treg) с иммунофенотипом CD4+/CD25+ или CD4+/CD25-, как в цитоплазме, так и в ядре. Вышеупомянутые клетки являются иммуносупрессивными клетками, которые регулируют гомеостаз и иммунную толерантность [3]. NK-лимфоциты играют важную роль в элиминации опухолевых клеток, потерявших в процессе трансформации экспрессию главного комплекса гистосовместимости I [4]. Изменение экспрессии HLA-I неоднократно наблюдалось в злокачественных опухолях, что являлось одним из механизмов уклонения опухоли от цитотоксического Т-клеточного иммунного ответа [5].

#### *Материал и методы исследования*

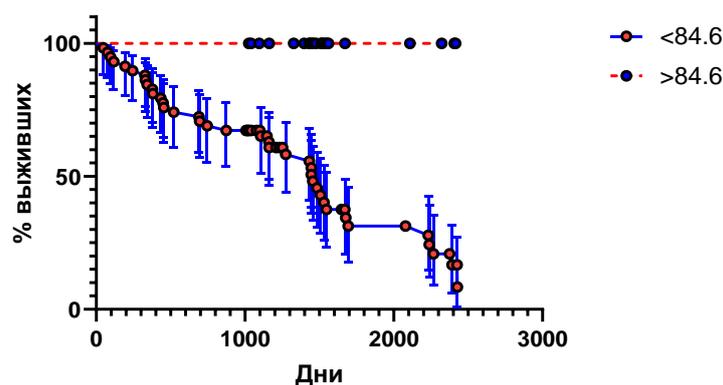
Данное ретроспективное исследование «случай-контроль», было проведено на архивном гистологическом материале 80 пациенток с верифицированным диагнозом эндометриоидной аденокарциномы (ЭА) тела матки I–III стадии (FIGO, 2009). Все пациентки в группе с лучевой терапией получали 13,5 Гр в течение суток, оперативное вмешательство проводилось через 24–48 ч после облучения. Для иммуногистохимического исследования готовили срезы толщиной 3–4 мкм, которые монтировали на выможенные и обработанные L-полилизинном предметные стекла. Иммуногистохимическую реакцию проводили на с использованием первичных поликлональных мышинных антител к FoxP3 (разведение 1:100) для выявления регуляторных Т-лимфоцитов и к CD56 (разведение 1:150) для выявления NK-лимфоцитов (Elabscience, КНР). Визуализацию результатов иммуногистохимической реакции и контрокрашивание гематоксилином проводили с помощью набора системы визуализации антител 2-step plus Poly-HRP Anti Rabbit/Mouse IgG Detection System (Elabscience, КНР).

Подсчет FoxP3 и CD56 позитивных клеток в строме и паренхиме опухоли производился с помощью микроскопа HumaScope Premium Led (Human Diagnostics, Германия) в 10 неперекрывающихся полях зрения при увеличении  $\times 400$  после чего производился подсчет среднего количества клеток в поле зрения и расчет количества клеток в  $1 \text{ мм}^2$  опухоли.

Обработку данных проводили с использованием пакета программ GraphPad Prism V 7.0 и Medcalc V. 11.5. При определении пороговых значений показателей производилось при помощи ROC-анализа, анализ безрецидивной выживаемости пациенток проводился с использованием log-rank теста. Под рецидивной выживаемостью понимали выживаемость от момента операции до прогрессии заболевания либо смерти пациентки от ЭА тела матки. Статистически значимыми считали результаты при  $p < 0,05$ .

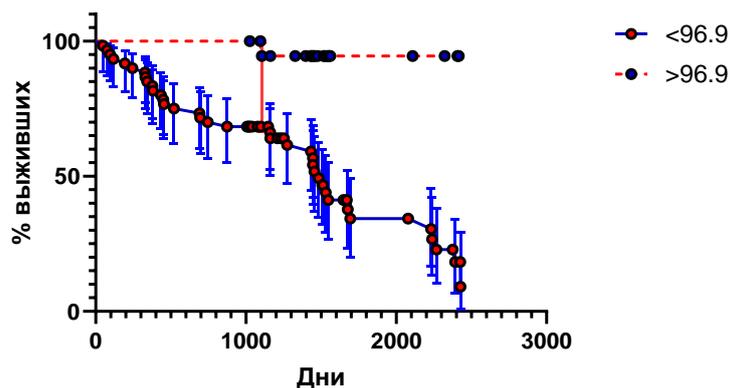
#### **Результаты исследования и их обсуждение**

При проведении ROC-анализа количества FoxP3-лимфоцитов в строме пороговое значение показателя составило  $> 84,6$  клеток/мм<sup>2</sup>. Анализ безрецидивной выживаемости на основании полученного порогового значения количества Foxp3-лимфоцитов в строме выявил статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) в выживаемости пациенток (рисунок 1).



**Рисунок 1** — Анализ выживаемости пациенток с эндометриоидной аденокарциномой тела матки на основании порогового значения количества Foxp3-лимфоцитов в строме

При проведении ROC-анализа количества FoxP3-лимфоцитов в паренхиме пороговое значение показателя составило  $> 96,9$  клеток/мм<sup>2</sup>. Анализ безрецидивной выживаемости на основании полученного порогового значения количества Foxp3-лимфоцитов в паренхиме выявил статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) в выживаемости пациенток (рисунок 2).



**Рисунок 2** — Анализ выживаемости пациенток с эндометриоидной аденокарциномой тела матки на основании порогового значения количества Foxp3-лимфоцитов в паренхиме

При проведении ROC-анализа количества NK-лимфоцитов в строме пороговое значение показателя составило  $> 66,2$  клеток/мм<sup>2</sup>. Анализ безрецидивной выживаемости на основании полученного порогового значения количества NK-лимфоцитов в строме выявил статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) в выживаемости пациенток (рисунок 3).

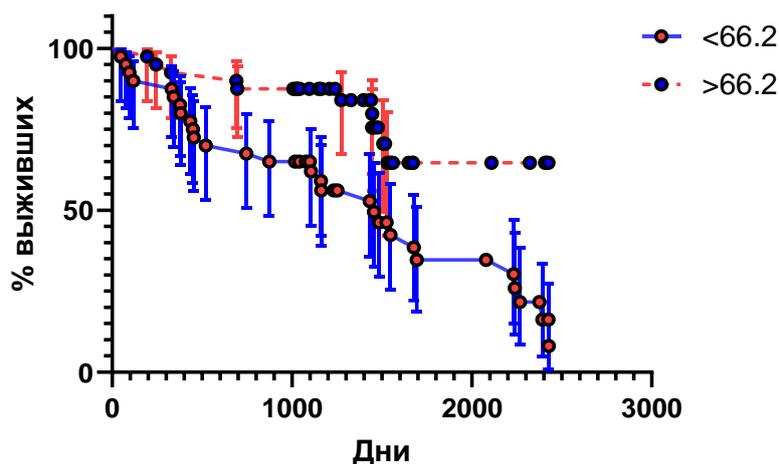


Рисунок 3 — Анализ выживаемости пациенток с эндометриодной аденокарциномой тела матки на основании порогового значения количества НК-лимфоцитов в строме

При проведении ROC-анализа количества НК-лимфоцитов в паренхиме пороговое значение показателя составило  $> 69,2$  клеток/мм<sup>2</sup>. Анализ безрецидивной выживаемости на основании полученного порогового значения количества НК-лимфоцитов в паренхиме выявил статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) в выживаемости пациенток (рисунок 4).

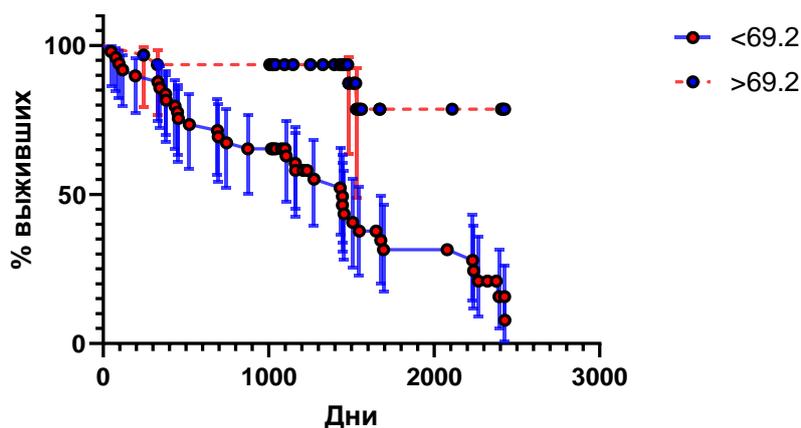


Рисунок 4 — Анализ выживаемости пациенток с эндометриодной аденокарциномой тела матки на основании порогового значения количества НК-лимфоцитов в паренхиме

### Заключение

Полученные пороговые значения имеют прогностическое значение в безрецидивной выживаемости пациенток, страдающих ЭА и могут быть использованы для создания математической модели прогноза течения ЭА на основании патоморфологических параметров опухолевого микроокружения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Shurin, M. R. The Tumor Immunoenvironment / M. R. Shurin, V. Umansky, A. Malyguine. — New York: Springer, 2013. — P. 19–125.
2. Tumor-associated T-lymphocytes and macrophages are decreased in endometrioid endometrial carcinoma with MELF-pattern stromal changes / D. A. Zinovkin [et al.] // Cancer Microenvironment. — 2018. — P. 107–114.
3. Лызикова, Ю. А. Хронический эндометрит у пациенток репродуктивного возраста: клинико-микробиологические особенности / Ю. А. Лызикова, Е. А. Рублевская // Охрана материнства и детства. — 2017. — № 2 (30). — С. 5–7.
4. Лызикова, Ю. А. Выбор тактики лечения хронического эндометрита на основании иммуногистохимического и микробиологического исследований эндометрия / Ю. А. Лызикова // Вестник СГМА. — 2019. — № 2 (18). — С. 122–127.
5. Waldhauer, I. NK cells and cancer immunosurveillance / I. Waldhauer, A. Steinle. // Oncogene. — 2008. — Vol. 27. — P. 5932–5943.