

Л.М. Берштейн¹, А.О. Иванцов¹, А.Г. Ивлева¹, Д.А. Васильев¹, И.В. Берлев^{1, 2}

Лимфоцитарно-макрофагальное заселение при различных молекулярно-биологических типах рака эндометрия: сопоставление с рецепторным статусом и пролиферативной активностью опухолевой ткани

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Минздрава России, Санкт-Петербург

Последние годы ознаменовались постепенным сдвигом от прежнего подразделения рака эндометрия (РЭ) на два основных типа по современным молекулярно-биологическим классификациям этого заболевания, одна из которых (в настоящее время, скорее всего, наиболее популярная) основана на использовании комбинации генетического и иммуногистохимического анализа [Talhouk и соавт., 2017, 2019]. Целью настоящего сообщения была попытка сопоставить особенности лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрации ткани РЭ с ее рецепторным статусом и индексом пролиферации Ki-67, принимая во внимание молекулярно-биологический тип заболевания.

К исследованию привлекался материал от нелеченых больных РЭ, число которых варьировало в зависимости от использованного метода. Средний возраст больных был близок к 55–60 годам, и свыше 80% пациенток находились в постменопаузе. Анализировали депарафинированные блоки ткани карцином эндометрия, что позволяло произвести поиск мутаций POLE (ДНК полимеразы эpsilon), оценить с помощью ИHC экспрессию онкобелка p53 и MMR (mismatch-repair)-белков /MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2/, а также выделить тип заболевания без характерного молекулярного профиля (WCMP). Помимо исследования экспрессии p53 и MMR-белков, ИHC метод применялся и для изучения представленности рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR), величины индекса пролиферативной активности Ki-67, а также выраженности макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации ткани РЭ на основе анализа маркера макрофагов (CD68) и клеток лимфоцитарного ряда (цитотоксических CD8 и регуляторных FoxP3) с использованием реактивов компаний Ventana и Dako.

Ключевые слова: рак эндометрия, молекулярно-биологические типы, характеристики

Введение

Все более широкое использование одного из основных вариантов современной классификации молекулярно-биологических типов рака эндометрия (РЭ) [1], выявило необходимость дополнительно характеризовать эти типы с различных точек зрения, имея в виду как особенности заболевающих женщин, так и самой опухолевой ткани.

В наших недавних публикациях [2, 3] были предприняты шаги в этом направлении применительно к эндокринологии заболевания и некоторым системным маркерам провоспалительно-прогенотоксической природы.

В предварительном плане, но в недостаточной степени нами уделялось внимание и вопросу о том, что можно сказать о представленности в ткани различных типов РЭ лимфоцитарных и макрофагальных клеток, но при этом практически обходились стороной особенности связи заселения ткани РЭ подобного рода клетками с пролиферативной активностью опухоли и увязано ли это как-либо с гормоночувствительностью карцином тела матки при различных молекулярно-биологических типах РЭ [4, 5], т.е., лидирующего по своей частоте во многих странах онкогинекологического новообразования.

Настоящее сообщение пытается устранить отмеченные недостатки на основе собственных данных и дать, по возможности, оценку, в каком направлении это может иметь значение применительно к запросам клиники.

Как известно, клетки лимфоцитарного ряда имеют отношение к формированию иммунного ответа новообразования и к вариативности течения опухолевого процесса [4, 6, 7, 8] и, как одно из следствий — рассматриваются при обсуждении вопроса о показаниях к использованию при РЭ иммунотерапии, в частности, применения блокаторов контрольных точек иммунного ответа [9, 10]. Направление, основанное на анализе клеток лимфоцитарной природы, наряду с уже ставшим практически традиционным

изучением представленности цитотоксических Т-лимфоцитов CD8(+), главной задачей которых является уничтожение поврежденных клеток собственного организма, а также регуляторных Т-лимфоцитов FoxP3(+), чья повышенная активность может сочетаться с ослаблением влияния иммунной системы на опухолевые клетки [10], с относительно недавнего времени дополнено при оценке лимфоцитарной инфильтрации опухоли определением таких маркеров как PD-1 и PD-L1, собственные данные в отношении которых мы представили в более ранней публикации [5].

Цель настоящего сообщения, о чем уже говорилось и в резюме, и в преамбуле к статье, состояла в том, чтобы (избегая вопроса об иммунотерапии) сосредоточиться как на рецепторном статусе опухолей при различных типах РЭ, так и на их заселении клетками лимфоцитарного и макрофагального ряда, и сопоставить оба эти направления исследования с интенсивностью клеточного размножения (по индексу Ki-67) в опухолевой ткани, т.е. с показателем, который нередко, как полагают, характеризует степень агрессивности течения карцином тела матки и может рассматриваться, в дополнение, как точка приложения для воздействий на этот процесс [12].

Материал и методы

К исследованию привлекался материал от нелеченых больных РЭ (суммарно порядка 190 человек), число которых варьировало в зависимости от использованного метода. Средний возраст больных, как отмечалось, был близок к 60 годам, причем, свыше 75–80% пациенток находились в постменопаузе.

Распределение случаев РЭ по молекулярно-биологическим типам в соответствии с классификацией Talhouk и соавт. [1, 7] базировалось на принципах, изложенных в наших предыдущих публикациях [2, 3, 4], и сводилось к анализу депарафинированных блоков полученной в результате хирургического вмешательства ткани карцином эндометрия, что позволяло произвести поиск мутаций POLE (ДНК полимеразы эpsilon), оценить иммуногистохимически экспрессию онкобелка p53 и MMR (mismatch-repair)-белков /MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2/ и отнести каждый конкретный случай к тому или иному молекулярно-биологическому типу новообразования. В соответствии с упомянутой классификацией выделяли 4 типа РЭ: с мутацией POLE, дефицитом MMR-белков (MMR-D), экспрессией p53 и без характерного молекулярного профиля, WCMF [1], MMR-дефицитные случаи диагностировали, опираясь на рекомендации Stelloo и соавт. [13].

Иммуногистохимический метод применялся и для изучения экспрессии рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PR) и рецепторов тирозинкиназы — эпидермального фактора роста 2 типа (HER-2/neu) в опухолевой ткани [13], а также выраженности макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации этой ткани на основе анализа маркера макрофагов (CD68) и клеток лимфоцитарного ряда (цитотоксических CD8 и регуляторных FoxP3) [8, 9, 15]. Некоторые дополнительные технические сведения об иммуногистохимическом и некоторых других методах приводились нами ранее [4, 5].

Результаты и их обсуждение

Полученные в работе данные (представленные с комментариями в табл. 1–6) оказалось возможным разделить на несколько разделов.

В первом из этих разделов результаты концентрировались с целью установить их зависимость от молекулярно-биологического типа опухоли (определявшегося на основе генетического и ИГХ анализа) по средним данным, представленным в табл. 1. и характеризующим в указанном аспекте сведения в отношении маркеров лимфоцитарно-макрофагального заселения, индекса пролиферативной активности (Ki-67) опухолевой ткани и показателей рецепторного статуса у пациенток, образовавших отдельные группы больных, страдающих раком эндометрия (РЭ).

В комментарии к табл. 1 отмечается, что белок FoxP3 (scurfin) функционирует как регулятор (транскрипционный фактор) эффектов регуляторных Т-клеток, чья чрезмерная активность способствует снижению иммунного ответа, в том числе, включая ослабление воздействия иммунной системы на опухолевые клетки. CD8 характеризует маркеры цитотоксических Т-клеток (клеток-киллеров), трансмембранные гликопротеины — корцепторы Т-клеточных рецепторов, которые связываются с молекулой главного комплекса гистосовместимости (МНС) и специфичны в данном случае для белков МНС класса I. CD68 — гликопротеин, входящий в семейство LAMP, связанное с лизосомальными мембранами, экспрессирован на поверхности моноцитов и макрофагов и используется в качестве маркера макрофагов.

При этом, по средним данным, CD68 оказался наиболее высок в группе пациенток с мутацией гена POLE, а ниже всего — в группе без характерного молекулярного профиля (WCMF). Соответствующие сведения применительно к этому и другим исследованным параметрам можно найти в табл. 1.

Результаты, приведенные в табл. 2, характеризуют представленность в имевшемся материале маркеров лимфоцитарно-макрофагального заселения при различных типах РЭ и ранговую корреляцию по Спирмену этих маркеров с рецепторной характеристикой на уровне экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER-2/neu.

Как выяснилось, такой лимфоцитарный маркер, как FoxP3, позитивно коррелирует с экспрессией рецепторов эстрогенов в отличие от экспрессии рецепторов прогестерона.

С другой стороны, экспрессия HER-2/neu не демонстрирует в этом отношении каких-либо четких закономерностей.

Интересные данные, как представляется, отражены в табл. 3, комментарий к которой ука-

зывает на то, что величина ранговой корреляции по Спирмену соотношения рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR) наименее высока в группе MMR-D (0,2620) и достигает наибольших значений в группах с признаками мутации гена POLE (0,614) и экспрессии p53 (0,7675), но не при типе без характерного молекулярного профиля /WCMP/(0,406) и не в объединенной группе больных (0,419).

В совокупности, это может рассматриваться в качестве демонстрации того, что у больных с некоторыми выделяемыми в современных классификациях молекулярно-биологическими типами РЭ, как видно, нарушается процесс передачи эстрогенного сигнала от ER к PR, учет чего может быть важен и в практическом плане. Добавим, что в вертикальной колонке, обозначенной как «тип РЭ», в таблицах, начиная с табл. 2, приведено число наблюдений (пациенток).

Следующая табл. 4 отражает переход к оценке связей различных маркеров лимфоцитарно-макрофагального заселения опухолевой ткани с выраженностью в ней процесса клеточного размножения (при оценке по пролиферативно-

му индексу Ki-67). При этом в отношении наличия позитивной связи с пролиферацией явно «лидирует» такой маркер как FoxP3, правда, за некоторыми исключениями (см. комментарий, приведенный в табл. 4 и указывающий, в дополнение, на возможность прикладного значения обнаруженного факта).

Завершающие раздел собственных результатов табл. 5 и 6 сознательно рассматривают накопленные данные с других позиций, а именно: как пролиферативная активность, выявляемая на основе оценки индекса Ki-67, коррелирует с экспрессией рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR) при разных типах РЭ, не принимая при этом во внимание/не учитывая, отмечавшиеся выше (табл. 3 и табл. 4) связи «пролиферации» и «стероидной рецепции» с лимфоцитарно-макрофагальным заселением ткани новообразований. Это, как отмечается в комментариях, опять-таки может приводить как к фундаментальным, так и к прикладным заключениям, ради чего, собственно, и было запланировано исследование, послужившее основой настоящего сообщения.

Таблица 1. Сведения о величине M±m (средние±/- ошибка средней) в опухолевой ткани маркеров лимфоцит/макрофагального заселения, индекса пролиферативной активности Ki-67 и показателей рецепторного статуса ER, PR, HER2/neu при разных молекулярно-биологических типах рака эндометрия (РЭ)

Типы РЭ		foxP3	cd8	cd68x200	ER allred	PR allred	Her2	ki-67
	n	194	81	216	216	216	209	217
Все больные	M	13,6443	253,8395	122,3148	5,64352	5,78704	0,12440	35,91244
	m	2,09979	27,56682	4,46031	0,136047	0,168095	0,026603	1,351178
	n	1	2	12	11	11	11	11
POLE	M	12,0000	553,0000	165,6667	3,63636	5,09091	0,00000	42,81818
	m	-	119,0000	17,0028	0,887004	1,074113	0,00000	6,324294
	n	73	26	74	74	74	70	74
MMR-D	M	15,5753	241,3077	123,8378	5,86486	5,74324	0,07143	42,98649
	m	2,82983	27,62411	7,81181	0,200263	0,283484	0,031004	2,224738
	n	11	12	21	20	21	20	21
p53	M	33,8182	370,1667	127,7619	5,60000	5,33333	0,40000	50,47619
	m	10,6120	100,6237	17,1690	0,535085	0,618498	0,168585	3,722275
	n	109	41	106	110	109	107	110
WCMP	M	10,3303	213,1463	115,8679	5,69091	5,96330	0,12150	27,71818
	m	2,98171	40,19874	6,01853	0,182077	0,221172	0,034399	1,647255
		foxP3	cd8	cd68x200	ER allred	PR allred	Her2	ki-67

Комментарий. Белок FoxP3 (scurlfin) функционирует как регулятор (транскрипционный фактор) развития и функционирования регуляторных Т-клеток, чья чрезмерная активность способствует снижению иммунного ответа, в том числе, повреждающего воздействия иммунной системы на опухолевые клетки. CD8 — маркеры цитотоксических Т-клеток (клеток-киллеров), трансмембранные гликопротеины — корецепторы Т-клеточных рецепторов, которые связываются с молекулой главного комплекса гистосовместимости (МНС), и специфичны в данном случае для белков МНС класса I. CD68 — гликопротеин из семейства LAMP, связанного с лизосомальными мембранами. Экспрессирован на поверхности моноцитов и макрофагов и используется в качестве маркера макрофагов. П/ж указывает на наибольшее, а курсив — на наименьшее значение параметра применительно к тому или иному типу РЭ (при числе больных/n >10).

Таблица 2. Маркеры лимфоцит-макрофагального заселения и их корреляция по Spearman с экспрессией ER, PR и HER2/neu при разных типах РЭ

Тип РЭ	Маркеры лимфоцит-макрофагальной инфильтрации			
		ER PR		Her2/neu
		Spearman (ранговая)	Spearman (ранговая)	Spearman (ранговая)
POLE (12)	FoxP3	0,4002	0,5031	0,00
	CD8	0,3106	0,3093	-0,2981
	CD68x200	0,2706	0,1277	0,1069
MMR-D (75)	FoxP3	0,2895	-0,2951	0,0537
	CD8	-0,0625	0,1181	0,3503
	CD68x200	-0,0501	-0,0426	0,1669
P53 (21) pos+mod	FoxP3 real	0,4002	0,5031	0,4338
	CD8	0,3106	0,3093	0,4175
	CD68x200	0,2706	0,1276	0,3217
WCMP (111)	FoxP3	0,3477	0,0502	0,079
	CD8	0,1071	-0,3423	0,1597
	CD68x200	0,0331	-0,0828	-0,062
Все больные (219)	FoxP3	0,3409	-0,0528	0,1011
	CD8	0,1399	0,077	0,1147
	CD68x200	0,0025	-0,001	0,0103

Комментарий. FoxP3 чаще позитивно и достоверно (п/ж) коррелирует с ER (но не с PR), в то время как в отношении экспрессии HER2/neu как при отдельных типах РЭ, так и в объединенной группе больных раком тела матки каких-либо явных тенденций такого рода не выявляется.

Таблица 3. Ранговая корреляция по Спирмену соотношения экспрессии ER и PR при разных молекулярно-биологических типах рака эндометрия (РЭ)

Тип РЭ	Spearman	Коэффициент корреляции по нарастающей (от 1 до 5)	Маркеры лимфоцит-макрофагальной инфильтрации
	ER vs PR		
POLE (12)	0,614	4	FoxP3
			CD8
			CD68x200
MMR-D (75)	0,2620	1	FoxP3
			CD8
			CD68x200
P53 pos+mod (21)	0,7675	5	FoxP3
	(21)		CD8
			CD68x200
WCMP (110)	0,406	2	FoxP3
			CD8
			CD68x200
Все больные (218)	0,419	3	FoxP3
			CD8
			CD68x200

Комментарий. Величина ранговой корреляции по Спирмену соотношения ER и PR наименее высока в группе MMR-D (0,2620) и достигает наибольших значений в группах с признаками мутации гена POLE (0,614) и экспрессии p53 (0,7675), но не при типе без характерного молекулярного профиля / WCMP/(0,406) и в объединенной группе больных (0,419), указывая на тот факт, что у больных с отдельными современными молекулярно-биологическими типами РЭ, как видно, нарушается процесс передачи эстрогенного сигнала от ER к PR, учет чего может быть важен не только в фундаментальном, но и в практическом плане. В скобках n — число случаев.

Таблица 4. Проллиферативная активность опухолевой ткани (индекс Ki-67) и ее связь по Spearman с маркерами лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрации при разных молекулярно-биологических типах рака эндометрия (РЭ)

Тип РЭ	Маркеры лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрации	Ki-67 Spearman (ранговая)
POLE (12)	FoxP3	0,4339
	CD8	0,4175
	CD68x200	0,3217
MMR-D (75)	FoxP3	0,2420
	CD8	0,1762
	CD68x200	0,1324
P53 (21) pos+mod	FoxP3	0,4338
	CD8	0,4175
	CD68x200	0,3217
WCMP (111)	FoxP3	0,2170
	CD8	0,1868
	CD68x200	0,1153
Все больные (219)	FoxP3	0,2826
	CD8	0,3294
	CD68x200	0,1746

Комментарий. FoxP3 чаще позитивно и достоверно (п/ж) коррелирует с Ki-67, чем другие маркеры лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрации, за исключением объединенной группы (всех) больных, что дополнительно указывает на заметные различия между больными, заболевающими отдельными типами РЭ, и может иметь прикладное значение в плане превентивных и терапевтических мер.

Таблица 5. Корреляции по Спирмену пролиферативной активности (Ki-67) vs ER при разных типах РЭ без учета маркеров лимфоцитарно-макрофагального заселения

Тип РЭ	Ki-67 vs ER Spearman (ранговая)
POLE (12)	0,150
MMR-D (75)	0,086
P53 (21) pos+mod	0,137
WCMP (111)	+0,263
Все больные (219)	- 0,031

Комментарий. В четырех группах из пяти (с мутацией гена POLE (-0.150); при экспрессии p53 (-0.137); при дефекте репарации ошибочно спаренных оснований /MMR-D/ (-0.086) и в наименьшей степени — в объединенной (всей) группе больных РЭ (-0.031) выявляется негативная/обратная ранговая корреляция между пролиферативной активностью опухолевой ткани и экспрессией в этой ткани рецепторов эстрогенов; в то же время при типе РЭ без характерного молекулярного профиля, WCMP отмеченная закономерность меняется на зависимость с противоположным знаком (ранговый критерий Спирмена +0,263).

Таблица 6. Корреляции по Спирмену пролиферативной активности (Ki-67) vs PR при разных типах РЭ без учета маркеров лимфоцитарно-макрофагального заселения

Тип РЭ	Ki-67 vs PR Spearman (ранговая)
POLE (12)	
MMR-D (75)	-0,1130
P53 (21) pos+mod	0,133
WCMP (111)	+0,216
Все 217 больные (219)	- 0,0041

Комментарий. Коэффициент ранговой корреляции по Spearman (обозначаемый как r_s) в случае оценки связи между пролиферативной активностью опухолевой ткани и экспрессией в этой ткани рецепторов не эстрогенов, а прогестерона удалось оценить в четырех группах больных РЭ. При этом в группах с экспрессией p53 (r_s 0,133), с дефектом репарации, MMR-D (0,1130), в объединенной группе больных раком тела матки (r_s 0,0041), равно как и в группе без характерного молекулярного профиля ткани опухоли (WCMP), r_s +0,216, установленные закономерности были идентичны тем, которые были свойственны связям с экспрессией ER, т.е. у больных с частью типов РЭ выявлялась негативная ранговая корреляция между пролиферативной активностью опухолевой ткани и стероидной рецепцией в ней, тогда как при типе WCMP направленность подобной корреляции менялась на противоположную, а именно на позитивную, обозначая и в данном случае и фундаментальную, и прикладную важность накопленных данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование было поддержано грантом РФФИ 18-015-00026.

ЛИТЕРАТУРА

1. Talhouk A, McConechy MK, Leung S et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer*. 2017;123(5):802-813. [https://doi: 10.1002/cncr.30496](https://doi.org/10.1002/cncr.30496).
2. Берштейн Л.М., Порошина Т.Е., Васильев Д.А., Коваленко И.М. Иванцов А.О., Иевлева А.Г., Берлев И.В. Сравнительные особенности состояния углеводного обмена и массы тела при различных молекулярно-биологических типах рака эндометрия. *Вопр. онкол*, 2018;64(3):394-398.
3. Берштейн Л.М., Иевлева А.Г., Иванцов А.О., Васильев Д.А., Клещев М.А., Порошина Т.Е., Коваленко И.М., Венина А.Р., Берлев И.В. Современные молекулярно-биологические типы рака эндометрия: сравнительная эндокринная и провоспалительно-прогенотоксическая характеристика. *Вопр. онкол*. 2019;65(2):272-278.
4. Berstein LM, Iyevleva AG, Ivantsov AO, Vasilyev DA, Poroshina TE, Berlev IV. Endocrinology of obese and nonobese endometrial cancer patients: is there role of tumor molecular-biological type? *Future Oncol*. 2019;15(12):1335-1346. [https://doi: 10.2217/fon-2018-0687](https://doi.org/10.2217/fon-2018-0687).
5. Берштейн Л.М., Иванцов А.О., Иевлева А.Г., Венина А.Р., Берлев И.В. Рецепторный фенотип, экспрессия HER-2/неу, PD1, PDL-1 и лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация карцином эндометрия: сравнение современных молекулярно-биологических типов заболевания (Роль индекса массы тела). *Вопр. онкол*. 2020;66(1):71-78.
6. Dun EC, Hanley K, Wieser F, Bohman S, Yu J, Taylor RN. Infiltration of tumor-associated macrophages is increased in the epithelial and stromal compartments of endometrial carcinomas. *Int J Gynecol Pathol*. 2013;32(6):576-584. [https://doi: 10.1097/PGP.0b013e318284e198](https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e318284e198).
7. Talhouk A, Derocher H, Schmidt P, Leung S, Milne K, Gilks CB et al. Molecular Subtype Not Immune Response Drives Outcomes in Endometrial Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2019;25(8):2537-2548. [https://doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3241](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3241).
8. de Jong RA, Leffers N, Boezen HM, ten Hoor KA, van der Zee AG, Hollema H, Nijman HW. Presence of tumor-infiltrating lymphocytes is an independent prognostic factor in type I and II endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2009;114(1):105-110.
9. Eggink FA, Van Gool IC, Leary A, Pollock PM, Crosbie EJ, Mileskin L, Bosse T. et al. Immunological profiling of molecularly classified high-risk endometrial cancers identifies POLE-mutant and microsatellite unstable carcinomas as candidates for checkpoint inhibition. *Oncoimmunology*. 2016;6(2):e1264565.
10. Gadducci A, Guerrieri ME. Immune Checkpoint Inhibitors in Gynecological Cancers: Update of Literature and Perspectives of Clinical Research. *Anticancer Res*. 2017;37(11):5955-5965.
11. Szyllberg Ł, Karbownik D, Marszałek A. The Role of FOXP3 in Human Cancers. *Anticancer Res*. 2016;36(8):3789-3794.
12. Kitson S, Sivalingam VN, Bolton J, Crosbi E J. Ki-67 in endometrial cancer: scoring optimization and prognostic relevance for window studies. *Mod.Pathol*. 2017;30(3):459-468.
13. Stelloo E, Jansen AML, Osse EM et al. Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(1):96-102.
14. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(5):1474-1481.
15. Łapińska-Szumczyk SM, Supernat AM, Majewska HI, Gulczyński J, Biernat W, Wydra D, Żaczek AJ. Immunohistochemical characterisation of molecular subtypes in endometrial cancer. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(11):21981-21990.

Поступила в редакцию 26.01.2021 г.

*L.M. Berstein¹, A.O. Ivantsov¹, A.G. Iyevleva¹,
D.A. Vasilyev¹, I.V. Berlev^{1, 2}*

Lymphocyte-macrophage colonization in various molecular biological types of endometrial cancer: comparison with the receptor status and proliferative activity of tumor tissue

¹ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

² I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Recent years have been marked by a gradual shift from the previous division of endometrial cancer (EC) into two main types to modern molecular biological classifications of this disease, one of which (at present, most likely, the most popular: Talhouk et al., 2017, 2019) is based on the use of a combination of genetic and immunohistochemical analysis.

The study involved material from untreated EC patients, the number of which varied depending on the method used. The average age of patients was close to 55-60 years, and over 80% of patients were postmenopausal.

Deparaffinized blocks of EC tissue were analyzed for POLE (DNA polymerase epsilon) mutations, evaluated by immunohistochemistry (IHC) the expression of the oncoprotein p53 and MMR (mismatch-repair) proteins / MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 /, and also helped to identify the type of disease without a characteristic molecular profile (WCMP).

In addition to studying the expression of p53 and MMR proteins, the IHC method was also used to study the expression of estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors, the Ki-67 proliferative activity index, and the severity of macrophage-lymphocytic infiltration of the EC tissue based on the analysis of the macrophage marker (CD68) and markers of lymphocytic cells (cytotoxic CD8 and regulatory FoxP3) using reagents from Ventana and Dako.

Keywords: endometrial cancer, molecular-biological types, features