



Особенности содержания некоторых факторов роста в опухоли и плазме крови у больных редкими формами рака эндометрия

Е. М. Франциянц¹, В. А. Бандовкина^{1✉}, Т. И. Моисеенко¹, А. П. Меньшенина¹,
М. А. Рогозин¹, И. В. Каплиева¹, Е. И. Сурикова¹, И. В. Нескубина¹, Ю. А. Петрова¹,
Н. Д. Черярина¹, М. Л. Адамян¹, О. Е. Женило¹, А. О. Адамян²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ valerryana@yandex.ru

Аннотация

Цель исследования. Изучение уровней TGFβ1, EGF и EGFR в крови и ткани морфологически различных опухолей эндометрия – серозного рака эндометрия (СРЭ), светлоклеточного рака эндометрия (СвРЭ) и G3 эндометриоидной аденокарциномы (ЭАК).

Пациенты и методы. В исследование вошли 61 больная раком тела матки: 21 больная СРЭ, 20 больных СвРЭ и 20 пациенток с ЭАК (G3). Все больные имели морфологическую верификацию заболевания, подтвержденную послеоперационным заключением. Уровень эпидермального фактора роста и его рецептора (EGF и EGFR), а также трансформирующего фактора роста (TGFβ1) определяли в цитозольных фракциях 10 % гомогенатов опухоли и образцах крови с использованием стандартных ИФА-наборов. В качестве показателей нормы использовали образцы интактного эндометрия, полученные от пациенток, прооперированных по поводу миомы матки ($n = 20$) и кровь условно здоровых женщин ($n = 20$) соответствующего возраста. Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0.

Результаты. Для ЭАК (G3) было характерно повышенное, по сравнению с нормой, содержание факторов роста и их рецепторов в образцах опухоли и крови. В образцах опухоли СвРЭ и СРЭ уровень TGFβ1 был ниже в 2,2 и в 1,6 раза соответственно и концентрации EGF в среднем более чем в 2 раза по сравнению с показателями в интактном эндометрии. Содержание этих же факторов роста в образцах крови у пациенток с редкими формами рака эндометрия превышали нормативные значения в 2,1–4,2 раза.

Заключение. Обнаружены низкие уровни EGF при неизменном уровне EGFR и TGFβ1 в образцах опухолей редких форм рака эндометрия на фоне высоких концентраций этих факторов роста в образцах крови, что отличает их от показателей в ЭАК, в ткани которой содержание EGFR и TGFβ1 повышено. Вероятно, измененный метаболизм неэндометриоидных раков матки обуславливает изменение биологических особенностей опухолей и, как следствие, более агрессивное клиническое течение.

Ключевые слова:

аденокарцинома, серозный рак эндометрия, светлоклеточный рак эндометрия, EGF, EGFR, TGFβ1

Для цитирования: Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Моисеенко Т. И., Меньшенина А. П., Рогозин М. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Петрова Ю. А., Черярина Н. Д., Адамян М. Л., Женило О. Е., Адамян А. О. Особенности содержания некоторых факторов роста в опухоли и плазме крови у больных редкими формами рака эндометрия. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(2): 23-34. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-2-2> EDN: EARGNT

Для корреспонденции: Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: valerryana@yandex.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, eLibrary SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Researcher ID: AAG-8708-2019

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). От всех пациентов получено подписанное информированное согласие на взятие и передачу биологического материала для проведения научных исследований, государственных заданий в общественно и социально-полезных целях. Протокол этического комитета ФГБУ «НИИЦ онкологии» Минздрава России № 22 утвержден 05.09.2023.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 11.03.2025; одобрена после рецензирования 26.05.2025; принята к публикации 06.06.2025.

© Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Моисеенко Т. И., Меньшенина А. П., Рогозин М. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Петрова Ю. А., Черярина Н. Д., Адамян М. Л., Женило О. Е., Адамян А. О., 2025

Features of some growth factors content in tumors and blood plasma in patients with rare forms of endometrial cancer

E. M. Frantsiyants¹, V. A. Bandovkina¹✉, T. I. Moiseenko¹, A. P. Menshenina¹, M. A. Rogozin¹, I. V. Kaplieva¹, E. I. Surikova¹, I. V. Neskubina¹, Yu. A. Petrova¹, N. D. Cheryarina¹, M. L. Adamyan¹, O. E. Zhenilo¹, A. O. Adamyan²

¹ National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ valerryana@yandex.ru

Abstract

Purpose of the study. The objective of the present study was to examine the levels of TGFβ1, EGF, and EGFR in the blood and tissue of morphologically distinct endometrial tumors, including uterine serous carcinoma (USC), clear cell endometrial cancer (CCEC), and G3 endometrioid adenocarcinoma (EAC).

Patients and methods. The study encompassed 61 patients diagnosed with uterine body cancer, including 21 patients with USC, 20 patients with CCEC, and 20 patients with EAC (G3). All patients underwent a thorough morphological verification of the disease, as documented in the postoperative report. The level of epidermal growth factor and its receptor (EGF and EGFR), as well as transforming growth factor (TGFβ1), was determined in cytosolic fractions of 10 % tumor homogenates and blood samples using standard ELISA kits. Samples of intact endometrium obtained from patients who underwent surgery for uterine fibroids ($n = 20$) and blood samples from conditionally healthy women ($n = 20$) of the same age served as normal indicators. Statistical analysis of the results was performed using the Statistica 10.0 software package.

Results. EAC (G3) was characterized by an increased, compared to the healthy, content of growth factors and their receptors in tumor and blood samples. In tumor samples of CCEC and USC, the level of TGFβ1 was lower by 2.2 times and 1.6 times, respectively, and the concentration of EGF was on average more than 2 times lower, compared to the indicators in the intact endometrium. The content of these same growth factors in blood samples in patients with rare forms of EC exceeded the normative values by 2.1–4.2 times.

Conclusion. The investigation revealed that low levels of EGF were present in tumor samples of rare forms of endometrial cancer, accompanied by unaltered levels of EGFR and TGFβ1. This observation stands in contrast to the elevated concentrations of these growth factors detected in blood samples. The distinctive profile of these growth factors in tumor samples differentiates them from the indicators observed in EAC tissue, where the levels of EGFR and TGFβ1 are augmented. It is plausible that the altered metabolism of non-endometrioid uterine cancers leads to alterations in the biological characteristics of tumors, consequently resulting in a more aggressive clinical course.

Keywords:

adenocarcinoma, uterine serous carcinoma, clear cell endometrial carcinoma, EGF, EGFR, TGFβ1

For citation: Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Moiseenko T. I., Menshenina A. P., Rogozin M. A., Kaplieva I. V., Surikova E. I., Neskubina I. V., Pogorelova Yu. A., Cheryarina N. D., Adamyan M. L., Zhenilo O. E., Adamyan A. O. Features of some growth factors content in tumors and blood plasma in patients with rare forms of endometrial cancer. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2025; 12(2): 23-34. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-2-2> EDN: EARGNT

For correspondence: Valerija A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: valerryana@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, eLibrary SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Researcher ID: AAG-8708-2019

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. Signed informed consent was received from all patients for the removal and transfer of biological material in terms of scientific research and government assignments for socially and socially useful purposes. Protocol of the Ethics Committee of the National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation No. 22 was approved on May 9, 2023.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 11.03.2025; approved after reviewing 26.05.2025; accepted for publication 06.06.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак эндометрия (РЭ) характеризуется значительной гетерогенностью опухолей, связанной с их морфологическими, гормональными, молекулярными характеристиками и микроокружением, что усложняет прогноз и лечение заболевания. Патогенез редких форм рака тела матки в настоящее время остается недостаточно изученным [1].

Долгое время традиционно РЭ патогенетически классифицировали как один из двух типов в зависимости от различных гормонально-метаболических особенностей. Тип I характеризовался как преимущественно эстрогензависимый, типичный эндометриоидный рак, с низкой степенью злокачественности опухоли и лучшим прогнозом. Тип II идентифицировали как более редкий рак, не связанный с воздействием эстрогенов, имеющий другие морфотипы опухоли – неэндометриоидные, с худшим прогнозом и более высокой агрессивностью, он включал недифференцированные опухоли, серозные карциномы матки (СРЭ), светлоклеточные карциномы матки (СвРЭ) и карциносаркому матки [2].

В настоящее время гистопатологическая оценка является краеугольным камнем классификации РЭ, однако для дифференциации подтипов применяют также иммуногистохимические исследования и молекулярные методы, укладываемые в классификацию TCGA [1].

Эндометриоидная аденокарцинома (ЭАК), как правило эстрогензависимый рак, развивается из клеток, выстилающих полость матки (эндометрий), и является наиболее распространенным типом карциномы эндометрия, составляя более 80 % впервые диагностированных случаев рака матки. Прогноз для большинства впервые диагностированных пациенток с эндометриоидным раком благоприятный, с относительной 5-летней выживаемостью не менее 80 % [3].

СРЭ – опухоль высокой степени злокачественности, развивается из клеток, вырабатывающих жидкость в маточных трубах и слизистой оболочке матки, составляет не более 10 % всех РЭ, имеет агрессивное течение и плохой прогноз по сравнению со своими эндометриоидными аналогами [4].

СвРЭ развивается из железистых клеток эндометрия, но является редкой мезонефроидной формой РЭ, составляя около 3 % от впервые диагностированных раковых заболеваний эндометрия. Эта опухоль, как правило, развивается в позднем возрасте, связана с выраженной агрессивной биологией опухоли и неблагоприятными исходами, а также с более высокой вероятностью скрытых отдаленных метастазов даже при клинически локализованном в матке опухолевом процессе [5].

СРЭ и СвРЭ относятся к редким неэндометриоидным ракам тела матки с крайне агрессивным течением и 5-летней общей выживаемостью не более 50 %.

Эндометрий, выстилающий полость матки, регенерирует более 400 раз в течение репродуктивной жизни женщины. В его клетках выявили значительную продукцию различных ангиогенных и эпидермальных факторов роста, включая VEGF, TGF, EGF и др., которые способствуют образованию плотной сосудистой сети, значительному ангиогенному потенциалу и эффективной регулярной регенерации [6].

Частые изменения в сигнальных путях при РЭ оказывают функциональное влияние на пролиферацию и инвазию клеток, а анализ таких нарушений может выявить новые биологические мишени, подходящие для персонализированной терапии [7].

Эпидермальный фактор роста (EGF) и его рецептор (EGFR) играют решающую роль в канцерогенезе и метастазировании [8]. Так, EGF и его рецептор являются основными факторами, стимулирующими рост клеток РЭ. После стимуляции эпителиальных клеток под влиянием EGF изменяется экспрессия около 1000 генов [9]. Одним из основных исходов активированных сигнальных путей является фосфорилирование или другие изменения в факторах транскрипции, контролируемых этим основным ответом на действие факторов роста. При этом кодирующие и некодирующие РНК, индуцированные EGF, образуют плотную сеть физических и функциональных взаимодействий, которые строго зависят от конкретных параметров времени (через 10–20 мин – ранние гены, затем, через 2 часа после стимуляции активируются другие гены и через 4–8 часов – «отложенная волна генов», определяющая и сохраняющая долгосрочное приобретение фенотипа) [10]. В то же время при изучении ткани светлоклеточного рака почки и оценки информативности ряда факторов роста с помощью ROC-анализа не продемонстрировал возможность использования EGF как диагностического биомаркера [11].

EGFR является прототипным членом семейства тирозинкиназ рецепторов ErbB/HER и связывается с несколькими лигандами, включая EGF, трансформирующий фактор роста альфа (TGF α) и амфирегулин. EGFR играет решающую роль в клеточных функциях, участвующих в развитии рака, и экспрессируется в большом проценте опухолей эндометрия [12]. В эксперименте проводят доклинические исследования использования блокаторов EGFR, которые способствуют торможению злокачественного роста и увеличению продолжительности жизни экспериментальных животных, в частности при перевивке меланомы. Однако упоминают о большей чувствительности к препаратам у самцов [13].

Трансформирующий фактор роста (TGF- β 1) – это секретируемый белок, участвующий во многих клеточных функциях, включая контроль роста клеток, пролиферацию, дифференцировку клеток и апоптоз. TGF- β 1 экспрессируется в эндометрии и регулирует пролиферацию и апоптоз эпителиальных клеток, а также оказывает аутокринное проапоптотическое действие на строму эндометрия через систему FasL/Fas [14]. Уровень факторов роста, в том числе и TGF β в крови, может свидетельствовать об агрессивности опухолевого процесса и чувствительности его к противоопухолевому лечению, как показано на примере различных биологических подтипов рака молочной железы (РМЖ) [15].

В научной литературе недостаточно данных о роли указанных факторов роста в метаболизме редких форм РЭ, в основном упоминается клинические неблагоприятное течение и раннее метастазирование даже при небольших опухолях у больных СвРЭ и СРЭ. Различия в содержании EGF и TGF β 1 в нормальном эндометрии, образцах опухоли ЭАК, СвРЭ и СРЭ и в образцах крови пациенток могут оказаться полезными в определении потенциальных маркеров метастазирования и прогрессирования заболевания, а также получить сведения об особенностях патогенеза редких форм РЭ.

Целью настоящего исследования явилось изучение уровней TGF β 1, EGF и EGFR в крови и ткани морфологически различных G3 опухолей эндометрия – СРЭ, СвРЭ и G3 ЭАК.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 61 больная раком тела матки, проходившие лечение с 2020 по 2024 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация). По гистологическому типу больные были распределены следующим образом: СРЭ – 21 пациентка, СвРЭ – 20 пациенток. В качестве группы сравнения выступили больные с G3 ЭАК – 20 пациенток. Все пациенты имели морфологическую верификацию заболевания, подтвержденную послеоперационным заключением. Средний возраст больных составил: СРЭ – 55 лет, СвРЭ – 59 лет, G3 ЭАК – 63 года. При распределении больных по стадиям заболевания существенных отличий не выявлено. При СРЭ I стадия – 57,1 %, II стадия – 23,8 %, III стадия – 14,3 %, IV стадия – 4,8 %. При СвРЭ: I стадия – 45 %, II стадия – 25 %, III стадия – 20 %, IV стадия – 10 %. При G3 ЭАК: I стадия – 60 %, II стадия – 15 %, III стадия – 15 %, IV стадия – 10 %. По степени инвазии в миометрий первичной опухоли, независимо от стадии, больные в исследуемых группах распределились следую-

щим образом: при СРЭ инвазия в менее половины толщины миометрия отмечена чаще, чем в других исследуемых группах (66,7 %). Реже всего инвазия в менее половины толщины миометрия отмечена при G3 ЭАК (40 %). При этом у больных СРЭ и СвРЭ при инвазии в менее половины миометрия в теле матки отмечен переход опухоли на шейку матки с глубокой инвазией в ее мышечные слои, чего не было при G3 ЭАК. Доля больных с инвазией первичной опухоли СвРЭ в менее половины толщины миометрия значительно не отличалась от остальных групп и составляла 55 %. Инвазия в более половины миометрия, но без прорастания в серозный слой матки отмечена в 33,3 % при СРЭ, в 40 % – при СвРЭ и в 50 % – при G3 ЭАК. Первичная опухоль проросла серозную оболочку у одной больной СРЭ (4,8 %), у одной больной СвРЭ (6,2 %), у двух больных с G3 ЭАК (10 %). Опухолевое поражение яичников и/или маточных труб при инвазии в менее половины миометрия диагностировано в 52,4 % случаев при СРЭ и в 15 % при G3 ЭАК, тогда как при СвРЭ поражение яичников и/или маточных труб выявлено в 85 % случаев при инвазии в более половины толщины миометрия и инвазии в серозные оболочки матки в 15 %. При G3 ЭАК отдаленные метастазы представлены поражением паренхимы легких (80 %) и солитарными метастатическими очагами в большом сальнике (20 %). Тогда как при IV стадии СРЭ и СвРЭ в 100 % наблюдался диссеминированный канцероматоз брюшной полости и множественное метастатическое поражение большого сальника. Во всех исследуемых группах в 100 % случаев выявления метастатического поражения большого сальника в опухолевый процесс были вовлечены яичники/маточные трубы, независимо от глубины инвазии в миометрий.

В качестве показателей нормы использовали образцы интактного эндометрия, полученные от пациенток, прооперированных по поводу миомы матки, ($n = 20$) и сыворотка крови условно здоровых женщин ($n = 20$) соответствующего возраста.

В надосадочной жидкости цитозольных фракций, полученных после центрифугирования при 1000 g в холодной центрифуге 10 % гомогенатов образцов опухоли матки и интактного эндометрия, приготовленных на 0,1M калий-фосфатном буфере pH7,4, содержащем 0,1 % Твин-20 и 1 % БСА, а также в образцах сыворотки крови с использованием стандартных ИФА наборов определяли уровень EGF и TGF β 1 (Ray Bio. США). Также в надосадочной жидкости цитозольных фракций и в сыворотке крови методом ИФА определяли растворимую секвестрируемую форму трансмембранного EGFR (R&D Systems, США).

Статистический анализ

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0. Полученные данные подвергали анализу на соответствие нормальному закону распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка (для малых выборок). Сравнение количественных данных в группах проводили с использованием t-критерия Стьюдента и Манна–Уитни. Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего, за уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$. Полученные результаты статистически обрабатывали с соблюдением общих рекомендаций для медицинских исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты изучения содержания факторов роста и EGFR в опухоли и образцах сыворотки крови представлены в табл. 1. Оказалось, что в образцах опухоли ЭАК высокой степени злокачественности (G3), по сравнению с показателями в интактном эндометрии, уровень TGF был повышен в 1,8 раза ($p < 0,05$), EGFR – в 2 раза, а EGF не имел значимых отличий.

В образцах опухолей редких форм РЭ – СвРЭ и СРЭ – концентрация TGFβ1 была снижена по сравнению с интактным эндометрием в 2,3 и в 1,6 раза ($p < 0,05$) соответственно, при этом значимо отличаясь от показателей в образцах ЭАК – ниже в 4,2 и в 2,9 раза соответственно. Концентрация EGF в образцах опухоли СвРЭ и СРЭ была в среднем в 2,3 раза ниже, чем в интактном эндометрии, и в 1,8 раза ($p < 0,05$) по сравнению с показателями в ЭАК (G3). При этом значимых отличий по сравнению с интактным эндометрием в уровне рецептора EGFR в образцах опухолей СвРЭ и СРЭ не установлено.

В образцах сыворотки крови у пациенток с ЭАК (G3) были повышены концентрации TGFβ1 и EGF в 2,1 и в 2,7 раза соответственно, только уровень EGFR не имел значимых отличий от показателей здоровых женщин.

В образцах сыворотки крови у больных СвРЭ и СРЭ, несмотря на низкие показатели факторов роста в опухоли, уровень TGFβ1 превышал значения у здоровых женщин в 3 и 2,1 раза соответственно, а концентрация EGF в 4,2 и 3,9 раза соответственно, однако не установлены значимые отличия в содержании EGFR.

Таблица. 1. Содержание TGFβ1, EGF и EGFR в ткани и крови больных раком эндометрия
Table. 1. The content of TGFβ1, EGF and EGFR in the tissue and blood of patients with endometrial cancer

Группы / Groups	Образцы / Samples	TGFβ1	EGF	EGFR
Миома матки / Uterine myoma	интактный эндометрий (пг/г тк.) / intact endometrium (pg/g t.)	1285,5 ± 124,7	12,0 ± 1,2	1,1 ± 0,11
Здоровые доноры / Healthy donors	кровь (пг/мл) / blood (pg/ml)	634,5 ± 75,7	8,6 ± 0,82	45,1 ± 4,5
Эндометриоидная аденокарцинома G3 / G3 endometrioid adenocarcinoma	опухоль (пг/г тк.) / tumor (pg/g t.)	2373,3 ± 280,4 $p^1 = 0,0023$	9,5 ± 0,96	2,2 ± 0,23 $p^1 = 0,0004$
	кровь (пг/мл) / blood (pg/ml)	1335,5 ± 106,9 $p^1 = 0,0000$	22,8 ± 2,2 $p^1 = 0,0000$	34,7 ± 3,8
Светлоклеточный рак эндометрия / Clear cell endometrial carcinoma	опухоль (пг/г тк.) / tumor (pg/g t.)	570,8 ± 59,1 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	5,3 ± 0,6 $p^1 = 0,0001$ $p^2 = 0,0016$	1,2 ± 0,12 $p^2 = 0,0012$
	кровь (пг/мл) / blood (pg/ml)	1946,4 ± 216,4 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0114$	36,4 ± 3,7 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0027$	36,9 ± 3,8
Серозный рак эндометрия G3 / Uterine serous cancer G3	опухоль (пг/г тк.) / tumor (pg/g t.)	827,4 ± 78,1 $p^1 = 0,0059$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0173$	5,1 ± 0,56 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0009$	0,8 ± 0,08 $p^1 = 0,0469$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0147$
	кровь (пг/мл) / blood (pg/ml)	1351,9 ± 131,3 $p^1 = 0,0001$ $p^3 = 0,0304$	33,4 ± 4,1 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0210$	35,3 ± 3,9 $p^1 = 0,0438$

Примечание: p^1 – статистически значимо по отношению к показателю в интактной ткани у здоровых доноров; p^2 – статистически значимо по отношению к показателю при ЭАК G3; p^3 – статистически значимо по отношению к показателю при светлоклеточном раке эндометрия.

Note: p^1 – statistically significant relative to the indicator in intact tissue from healthy donors; p^2 – statistically significant in relation to the indicator for endometrioid adenocarcinoma G3; p^3 – statistically significant in relation to the indicator for clear cell endometrial carcinoma.

Оказалось, что в образцах редких форм РЭ по сравнению с ЭАК (G3) статистически значимо был ниже уровень TGF β 1 и EGF: при СвРЭ в 4,2 и в 1,8 раза ($p < 0,05$) соответственно, а при СРЭ в 2,9 и в 1,9 раза ($p < 0,05$) соответственно. Концентрация EGFR в опухоли СвРЭ и СРЭ была ниже, чем в образцах опухоли ЭАК в 1,8 ($p < 0,05$) и в 2,8 раза соответственно. При этом в образцах крови больных СвРЭ по сравнению с ЭАК (G3) был выше уровень: TGF β 1 в 1,5 раза, EGF в 1,6 раза ($p < 0,05$). В крови у больных СРЭ по сравнению с ЭАК (G3) выше оказалась только концентрация EGF в 1,5 раза ($p < 0,05$).

При сравнении показателей факторов роста в образцах опухолей и сыворотки крови редких форм РЭ оказалось, что при СРЭ по сравнению со СвРЭ в опухоли был выше уровень TGF β 1 в 1,4 раза ($p < 0,05$), но ниже EGFR в 1,5 раза ($p < 0,05$); а в сыворотке крови ниже в 1,4 раза ($p < 0,05$) концентрация TGF β 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования было установлено, что СРЭ и СвРЭ имели существенные отличия от ЭАК высокой степени злокачественности не только по клиническому течению, но и в отношении уровня факторов роста в ткани первичной опухоли. Клинически для обследованных пациенток с редкими формами РЭ при сравнении с G3 ЭАК по стадии заболевания значимых отличий, на первый взгляд, не выявлено. Однако при дальнейшем более детальном рассмотрении размеров первичной опухоли эндометрия и ее инвазии в миометрий вне зависимости от стадии заболевания установлены интересные отличия. Оказалось, что редкие формы РЭ характеризуются меньшими первичными опухолями с меньшей инвазией миометрия, а распространенность процесса достигается за счет метастатического поражения яичников или маточных труб, большого сальника и париетальной и висцеральной брюшины. Кроме того, при переходе на цервикальный канал СРЭ и СвРЭ вовлекают глубокие слои мышечного слоя шейки матки, тогда как инвазия в миометрий тела матки остается менее $\frac{1}{2}$ миометрия. В свою очередь, ЭАК (G3) отличались более глубокой инвазией первичной опухоли в миометрий при всех стадиях заболевания, при этом на поздних стадиях (III и IV) гораздо чаще прорастала во все слои матки по сравнению с более редкими формами РЭ.

У больных СвРЭ и СРЭ в образцах опухоли установлено значимо более низкое содержание TGF β 1 и EGF не только по сравнению с образцами опухоли пациенток с ЭАК, но даже с интактным эндометрием. Этот факт оказался неожиданным, так как считают, что активация EGF/EGFR при РЭ приводит к прогрес-

сированию и развитию метастазов [16]. Кроме того, в научных исследованиях была показана связь между нерегулируемой передачей сигналов EGF и метаболическим перепрограммированием аэробного гликолиза, который считается характерным для злокачественного процесса [17]. Также имеются научные данные о том, что TGF- β играет важную роль в регуляции пролиферации клеток, апоптоза, метастазирования и ангиогенеза при различных видах рака [18].

В научной литературе опубликованы данные о том, что только около 1/4 пациенток с агрессивными гистологическими подтипами РЭ связывают с HER2-положительными опухолями и упоминают о возможности применения таргетных препаратов для лечения [19]. Исследования Vermij L. и соавт. показали, что HER2-положительный результат в основном сосуществует с подтипом p53abn. В то же время исследователи обнаружили, что только в 25 % молекулярного подтипа p53abn СРЭ были выявлены HER2-положительные варианты рака [20]. Другие исследователи предполагают, что, зачастую, гиперэкспрессия и/или амплификация эпидермального фактора роста человека 2 (HER2) выявляется при РЭ из-за отсутствия стандартизированной системы оценки [21].

Fader A. N. и соавт. указали, что применение трастузумаба, в дополнение к химиотерапии на основе карбоплатина и паклитаксела, ассоциировано с увеличением выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у HER2-положительных пациенток с серозной карциномой матки [22]. Вместе с тем оказалось, что у пациентов с HER2-гиперэкспрессирующими формами РЭ при использовании анти-HER2 агентов может развиваться первичная или вторичная резистентность опухоли к лекарственной терапии [20]. Резистентность к трастузумабу была изучена наиболее широко и полагают, что она связана с рядом механизмов, включая экспрессию рецептора HER2 в системном кровотоке, мутации, активирующие путь PI3K, и развитие внутриопухолевой гетерогенности белков HER2 [19].

Известно, что фрагменты белка и пептиды, образующиеся в ткани эндометрия, могут впоследствии высвободиться в кровоток, что дает ценную информацию о потенциальных биомаркерах. В нашем исследовании было установлено, что низкий уровень факторов роста в образцах опухолей редких форм РЭ сопровождался статистически значимым повышением концентраций этих же факторов роста в плазме крови. Объяснить парадоксально низкое содержание факторов роста в образцах первичных опухолей редких форм РЭ на фоне высоких значений этих белков в плазме крови достаточно сложно. Однако, если рассматривать с позиций особенно-

стей клинического течения СвРЭ и СРЭ, то можно отметить, что по сравнению с ЭАК редкие формы рака характеризуются наличием метастатических имплантов по брюшине и в большом сальнике даже при неглубокой инвазии первичных опухолей в миометрий. Можно предположить, что у пациенток с редкими формами РЭ биология опухоли отличается не только по гистологическим, но и по биохимическим и молекулярным параметрам, изменяется метаболизм в опухолевых и окружающих тканях, что соответственно способствует появлению новых метастатических ниш. Метастазирование – это процесс, при котором опухолевые клетки распространяются из первичных очагов в другие части тела через лимфатическую и/или кровеносную системы [23]. Согласно одной теории, метастазирование сопровождается сложной последовательностью событий, в результате которых за счет эпителиально-мезенхимального перехода клеток в первичной опухоли снижается межклеточная адгезия, которая способствует локальной миграции и инвазии клеток, которые через лимфо- и/или кровотоки в ходе сложных процессов экстравазируются в отдаленные органы и ткани, адаптируются к локальному микроокружению и инициируют колонизацию [24]. Инвазии могут способствовать молекулярные изменения, которые повышают способность раковых клеток преодолевать барьеры из перicyтов и эндотелиальных клеток, формирующих стенки микрососудов. В частности, TGF β усиливает инвазию карциномы, предположительно за счет увеличения проникновения раковых клеток через стенки микрососудов или усиления инвазивности в целом [25]. Кроме того, инвазия клеток рака может усиливаться посредством петли положительной обратной связи, состоящей из взаимной секреции EGF и колониестимулирующего фактора-1 (CSF-1) и клетками рака соответственно [26]. Считают, что чрезмерная активация сигнального пути EGFR в результате сверхэкспрессии или мутации часто приводит к возникновению, росту и метастазированию опухолей [27]. По нашему мнению, описанные механизмы характерны для эндометриоидных РЭ разной степени дифференцировки, но не для редких форм РЭ.

Согласно иной точке зрения, квазинормальные клетки могут распространяться из предраковых образований на относительно ранних стадиях развития опухоли. Независимо от молекулярной эволюции, происходящей в соответствующей первичной опухоли, предполагается, что эти квазинормальные клетки затем подвергаются множественным раундам генетической диверсификации с последующей клональной селекцией в отдаленных органах, в кото-

рых в конечном итоге развиваются явные метастазы, – в частности, в микросредах, где мутации в генах, отвечающих за агрессивность метастазов [28]. Эта так называемая «модель параллельного прогрессирования» (в отличие от традиционной «модели линейного прогрессирования» метастазирования карциномы, описанной выше) была предложена в свете нескольких независимых наблюдений за пациентами с карциномой молочной железы человека и экспериментальных моделей опухолей молочной железы: клетки, которые еще не являются полностью неопластическими, обычно системно распространяются даже из ранних предраковых поражений [29]. Предполагают, что нетрансформированные эпителиальные клетки, присутствующие в системном кровотоке, могут выживать в сосудистой сети, задерживаются в отдаленных органах, экстравазируются и выживают в чужеродном микроокружении в течение длительных интервалов [30]. Вероятно, рано распространяющиеся неопухолевые клетки обладают, по крайней мере, некоторой способностью к клеточной пролиферации в отдаленных органах [29]. Таким образом, вполне возможно, что в значительной степени нормальные эпителиальные клетки, которые распространяются относительно рано в ходе прогрессирования опухоли, могут представлять собой клетки-предшественники явных метастазов из-за их постепенной эволюции в местах возможного образования метастазов [23].

В данном исследовании низкие уровни факторов роста в образцах опухолей редких форм РЭ, но повышенные их уровни в плазме крови могут быть объяснены отличными от ЭАК изменениями метаболизма биологически агрессивных опухолей – СвРЭ и СРЭ, в результате чего на ранних стадиях при небольшой первичной неоплазме за счет дистанционного влияния факторов роста через системный кровоток изменяется метаболизм окружающих тканей с подготовкой метастатических ниш и параллельным метастазированием, в отличие от аутокринной активации факторами роста и линейного метастазирования при ЭАК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаружены низкие уровни EGF при неизменном уровне EGFR и TGF β 1 в образцах опухолей редких форм РЭ на фоне высоких концентраций этих факторов роста в образцах крови, что отличает их от показателей в ЭАК, в ткани которой содержание EGFR и TGF β 1 повышено. Вероятно, измененный метаболизм неэндометриоидных редких форм раков матки обуславливает изменение биологических особенностей опухолей и, как следствие, более агрессивное клиническое течение.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Galant N, Krawczyk P, Monist M, Obara A, Gajek Ł, Grenda A, et al. Molecular Classification of Endometrial Cancer and Its Impact on Therapy Selection. *Int J Mol Sci.* 2024 May 28;25(11):5893. <https://doi.org/10.3390/ijms25115893>
- Suarez AA, Felix AS, Cohn DE. Bokhman Redux: Endometrial cancer "types" in the 21st century. *Gynecol Oncol.* 2017 Feb;144(2):243–249. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.12.010>
- Connor EV, Rose PG. Management Strategies for Recurrent Endometrial Cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018 Sep;18(9):873–885. <https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1491311>
- Larish A, Mariani A, Langstraat C. Controversies in the Management of Early-stage Serous Endometrial Cancer. *In Vivo.* 2021 Mar-Apr;35(2):671–680. <https://doi.org/10.21873/invivo.12307>
- Zhang M, Yang TJ, Desai NB, DeLair D, Kollmeier MA, Makker V, et al. Comparison of outcomes in early-stage uterine clear cell carcinoma and serous carcinoma. *Brachytherapy.* 2019 Jan-Feb;18(1):38–43. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2018.08.015>
- Hilage P, Birajdar A, Marsale T, Patil D, Patil AM, Telang G, Somasundaram I, Sharma RK, Joshi MG. Characterization and angiogenic potential of CD146+ endometrial stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2024 Sep 27;15(1):330. <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03918-7>
- Yen TT, Wang TL, Fader AN, Shih IM, Gaillard S. Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Pathol.* 2020 Jan;39(1):26–35. <https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000585>
- Farooqi AA, Turgambayeva A, Tashenova G, Tulebayeva A, Bazarbayeva A, Kapanova G, Abzaliyeva S. Multifunctional Roles of Betulinic Acid in Cancer Chemoprevention: Spotlight on JAK/STAT, VEGF, EGF/EGFR, TRAIL/TRAIL-R, AKT/mTOR and Non-Coding RNAs in the Inhibition of Carcinogenesis and Metastasis. *Molecules.* 2022 Dec 21;28(1):67. <https://doi.org/10.3390/molecules28010067>
- Köstler WJ, Zeisel A, Körner C, Tsai JM, Jacob-Hirsch J, Ben-Chetrit N, et al. Epidermal growth-factor-induced transcript isoform variation drives mammary cell migration. *PLoS One.* 2013 Dec 6;8(12):e80566. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080566>
- Uribe ML, Marrocco I, Yarden Y. EGFR in Cancer: Signaling Mechanisms, Drugs, and Acquired Resistance. *Cancers (Basel).* 2021 Jun 1;13(11):2748. <https://doi.org/10.3390/cancers13112748>
- Шевченко А. Н., Бреус А. А., Нескубина И. В., Дженкова Е. А., Филатова Е. В., Швырёв Д. А. Оценка прогностической значимости некоторых биологических факторов при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2020;1(1):6–22. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-1>
- Albitar L, Pickett G, Morgan M, Wilken JA, Maihle NJ, Leslie KK. EGFR isoforms and gene regulation in human endometrial cancer cells. *Mol Cancer.* 2010 Jun 25;9:166. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-9-166>
- Кит О. И., Кодониди И. П., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Глушко А. А., Трепитаки Л. К., и др. Противоопухолевое действие нового ингибитора рецептора эпидермального фактора роста человека. *Research and Practical Medicine Journal.* 2024;11(3):54–64. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-4> EDN: TKJENK
- Figueiredo AS, Schumacher A. The T helper type 17/regulatory T cell paradigm in pregnancy. *Immunology.* 2016 May;148(1):13–21. <https://doi.org/10.1111/imm.12595> Erratum in: *Immunology.* 2019 Feb;156(2):213. <https://doi.org/10.1111/imm.13014>
- Франциянц Е. М., Саманева Н. Ю., Владимирова Л. Ю., Сторожакова А. Э., Калабанова Е. А., Кабанов С. Н., Тишина А. В. Содержание факторов роста и прогрессирования в крови больных местнораспространенным раком молочной железы в процессе неoadъювантной химиотерапии. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2021;2(3):6–12. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-1>
- Xue F, Liu L, Tao X, Zhu W. TET3-mediated DNA demethylation modification activates SHP2 expression to promote endometrial cancer progression through the EGFR/ERK pathway. *J Gynecol Oncol.* 2024 Sep;35(5):e64. <https://doi.org/10.3802/jgo.2024.35.e64>
- Wang Y, Shu H, Liu J, Jin X, Wang L, Qu Y, et al. EGF promotes PKM2 O-GlcNAcylation by stimulating O-GlcNAc transferase phosphorylation at Y976 and their subsequent association. *J Biol Chem.* 2022 Sep;298(9):102340. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102340>
- Wang P, Zhang T, Jiang N, Wang K, Feng L, Liu T, Yang X. PDIA6, which is regulated by TRPM2-AS/miR-424-5p axis, promotes endometrial cancer progression via TGF-beta pathway. *Cell Death Dis.* 2023 Dec 14;14(12):829. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-06297-8>
- Papageorgiou D, Liouta G, Sapantzoglou I, Zachariou E, Pliakou D, Papakonstantinou K, et al. HER2-Positive Serous Endometrial Cancer Treatment: Current Clinical Practice and Future Directions. *Medicina (Kaunas).* 2024 Dec 6;60(12):2012. <https://doi.org/10.3390/medicina60122012>
- Vermij L, Horeweg N, Leon-Castillo A, Rutten TA, Mileshekin LR, Mackay HJ, et al. HER2 Status in High-Risk Endometrial Cancers (PORTEC-3): Relationship with Histotype, Molecular Classification, and Clinical Outcomes. *Cancers (Basel).* 2020 Dec 25;13(1):44. <https://doi.org/10.3390/cancers13010044>
- Buza N, Euscher ED, Matias-Guiu X, McHenry A, Oliva E, Ordulu Z, Parra-Herran C, Rottmann D, Turner BM, Wong S, Hui P. Reproducibility of scoring criteria for HER2 immunohistochemistry in endometrial serous carcinoma: a multi-institutional interobserver agreement study. *Mod Pathol.* 2021 Jun;34(6):1194–1202. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00746-5>

22. Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Compared with Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Advanced (Stage III-IV) or Recurrent Uterine Serous Carcinomas that Overexpress Her2/Neu (NCT01367002): Updated Overall Survival Analysis. *Clin Cancer Res*. 2020 Aug 1;26(15):3928–3935. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-0953>
23. Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell*. 2011 Oct 14;147(2):275–292. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.09.024>
24. Lin Y, Xu J, Lan H. Tumor-associated macrophages in tumor metastasis: biological roles and clinical therapeutic applications. *J Hematol Oncol*. 2019 Jul 12;12(1):76. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0760-3>
25. Carmeliet P, Jain RK. Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2011 Jun;10(6):417–427. <https://doi.org/10.1038/nrd3455>
26. Wyckoff JB, Wang Y, Lin EY, Li JF, Goswami S, Stanley ER, Segall JE, Pollard JW, Condeelis J. Direct visualization of macrophage-assisted tumor cell intravasation in mammary tumors. *Cancer Res*. 2007 Mar 15;67(6):2649–2656. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-06-1823>
27. Lin Y, Wang X, Jin H. EGFR-TKI resistance in NSCLC patients: mechanisms and strategies. *Am J Cancer Res*. 2014 Sep 6;4(5):411–435.
28. Klein CA. Parallel progression of primary tumours and metastases. *Nat Rev Cancer*. 2009 Apr;9(4):302–312. <https://doi.org/10.1038/nrc2627>
29. Hüseman Y, Geigl JB, Schubert F, Musiani P, Meyer M, Burghart E, Forni G, Eils R, Fehm T, Riethmüller G, Klein CA. Systemic spread is an early step in breast cancer. *Cancer Cell*. 2008 Jan;13(1):58–68. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.12.003>
30. Podsypanina K, Du YC, Jechlinger M, Beverly LJ, Hambardzumyan D, Varmus H. Seeding and propagation of untransformed mouse mammary cells in the lung. *Science*. 2008 Sep 26;321(5897):1841–1844. <https://doi.org/10.1126/science.1161621>

References

1. Galant N, Krawczyk P, Monist M, Obara A, Gajek Ł, Grenda A, et al. Molecular Classification of Endometrial Cancer and Its Impact on Therapy Selection. *Int J Mol Sci*. 2024 May 28;25(11):5893. <https://doi.org/10.3390/ijms25115893>
2. Suarez AA, Felix AS, Cohn DE. Bokhman Redux: Endometrial cancer "types" in the 21st century. *Gynecol Oncol*. 2017 Feb;144(2):243–249. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.12.010>
3. Connor EV, Rose PG. Management Strategies for Recurrent Endometrial Cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018 Sep;18(9):873–885. <https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1491311>
4. Larish A, Mariani A, Langstraat C. Controversies in the Management of Early-stage Serous Endometrial Cancer. *In Vivo*. 2021 Mar-Apr;35(2):671–680. <https://doi.org/10.21873/invivo.12307>
5. Zhang M, Yang TJ, Desai NB, DeLair D, Kollmeier MA, Makker V, et al. Comparison of outcomes in early-stage uterine clear cell carcinoma and serous carcinoma. *Brachytherapy*. 2019 Jan-Feb;18(1):38–43. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2018.08.015>
6. Hilage P, Birajdar A, Marsale T, Patil D, Patil AM, Telang G, Somasundaram I, Sharma RK, Joshi MG. Characterization and angiogenic potential of CD146+ endometrial stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2024 Sep 27;15(1):330. <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03918-7>
7. Yen TT, Wang TL, Fader AN, Shih IM, Gaillard S. Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Pathol*. 2020 Jan;39(1):26–35. <https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000585>
8. Farooqi AA, Turgambayeva A, Tashenova G, Tulebayeva A, Bazarbayeva A, Kapanova G, Abzalievaya S. Multifunctional Roles of Betulinic Acid in Cancer Chemoprevention: Spotlight on JAK/STAT, VEGF, EGF/EGFR, TRAIL/TRAIL-R, AKT/mTOR and Non-Coding RNAs in the Inhibition of Carcinogenesis and Metastasis. *Molecules*. 2022 Dec 21;28(1):67. <https://doi.org/10.3390/molecules28010067>
9. Köstler WJ, Zeisel A, Körner C, Tsai JM, Jacob-Hirsch J, Ben-Chetrit N, et al. Epidermal growth-factor-induced transcript isoform variation drives mammary cell migration. *PLoS One*. 2013 Dec 6;8(12):e80566. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080566>
10. Uribe ML, Marrocco I, Yarden Y. EGFR in Cancer: Signaling Mechanisms, Drugs, and Acquired Resistance. *Cancers (Basel)*. 2021 Jun 1;13(11):2748. <https://doi.org/10.3390/cancers13112748>
11. Shevchenko AN, Breus AA, Neskubina IV, Dzhenkova EA, Filatova EV, Shvyrev DA. Evaluation of the prognostic significance of some biological factors in local and generalized clear cell renal cancer. *South Russian Journal of Cancer*. 2020;1(1):6–22. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-1>
12. Albitar L, Pickett G, Morgan M, Wilken JA, Maihle NJ, Leslie KK. EGFR isoforms and gene regulation in human endometrial cancer cells. *Mol Cancer*. 2010 Jun 25;9:166. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-9-166>
13. Kit OI, Kodonidi IP, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Glushko AA, Trepitaki LK, et al. Antitumor effect of a new human epidermal growth factor receptor inhibitor. *Research and Practical Medicine Journal*. 2024;11(3):54–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-4> EDN: TKJEHK
14. Figueiredo AS, Schumacher A. The T helper type 17/regulatory T cell paradigm in pregnancy. *Immunology*. 2016 May;148(1):13–21. <https://doi.org/10.1111/imm.12595> Erratum in: *Immunology*. 2019 Feb;156(2):213. <https://doi.org/10.1111/imm.13014>

15. Frantsiyants EM, Samaneva NYu, Vladimirova LYu, Storozhakova AE, Kalabanova EA, Kabanov SN, Tishina AV. Blood levels of growth and progression factors in patients with locally advanced breast cancer during neoadjuvant chemotherapy. *South Russian Journal of Cancer*. 2021;2(3):6–12. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-1>
16. Xue F, Liu L, Tao X, Zhu W. TET3-mediated DNA demethylation modification activates SHP2 expression to promote endometrial cancer progression through the EGFR/ERK pathway. *J Gynecol Oncol*. 2024 Sep;35(5):e64. <https://doi.org/10.3802/jgo.2024.35.e64>
17. Wang Y, Shu H, Liu J, Jin X, Wang L, Qu Y, et al. EGF promotes PKM2 O-GlcNAcylation by stimulating O-GlcNAc transferase phosphorylation at Y976 and their subsequent association. *J Biol Chem*. 2022 Sep;298(9):102340. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102340>
18. Wang P, Zhang T, Jiang N, Wang K, Feng L, Liu T, Yang X. PDIA6, which is regulated by TRPM2-AS/miR-424-5p axis, promotes endometrial cancer progression via TGF-beta pathway. *Cell Death Dis*. 2023 Dec 14;14(12):829. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-06297-8>
19. Papageorgiou D, Liouta G, Sapantzoglou I, Zachariou E, Pliakou D, Papakonstantinou K, et al. HER2-Positive Serous Endometrial Cancer Treatment: Current Clinical Practice and Future Directions. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Dec 6;60(12):2012. <https://doi.org/10.3390/medicina60122012>
20. Vermij L, Horeweg N, Leon-Castillo A, Rutten TA, Mileskshin LR, Mackay HJ, et al. HER2 Status in High-Risk Endometrial Cancers (PORTEC-3): Relationship with Histotype, Molecular Classification, and Clinical Outcomes. *Cancers (Basel)*. 2020 Dec 25;13(1):44. <https://doi.org/10.3390/cancers13010044>
21. Buza N, Euscher ED, Matias-Guiu X, McHenry A, Oliva E, Ordulu Z, Parra-Herran C, Rottmann D, Turner BM, Wong S, Hui P. Reproducibility of scoring criteria for HER2 immunohistochemistry in endometrial serous carcinoma: a multi-institutional interobserver agreement study. *Mod Pathol*. 2021 Jun;34(6):1194–1202. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00746-5>
22. Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Compared with Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Advanced (Stage III-IV) or Recurrent Uterine Serous Carcinomas that Overexpress Her2/Neu (NCT01367002): Updated Overall Survival Analysis. *Clin Cancer Res*. 2020 Aug 1;26(15):3928–3935. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-0953>
23. Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell*. 2011 Oct 14;147(2):275–292. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.09.024>
24. Lin Y, Xu J, Lan H. Tumor-associated macrophages in tumor metastasis: biological roles and clinical therapeutic applications. *J Hematol Oncol*. 2019 Jul 12;12(1):76. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0760-3>
25. Carmeliet P, Jain RK. Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2011 Jun;10(6):417–427. <https://doi.org/10.1038/nrd3455>
26. Wyckoff JB, Wang Y, Lin EY, Li JF, Goswami S, Stanley ER, Segall JE, Pollard JW, Condeelis J. Direct visualization of macrophage-assisted tumor cell intravasation in mammary tumors. *Cancer Res*. 2007 Mar 15;67(6):2649–2656. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-06-1823>
27. Lin Y, Wang X, Jin H. EGFR-TKI resistance in NSCLC patients: mechanisms and strategies. *Am J Cancer Res*. 2014 Sep 6;4(5):411–435.
28. Klein CA. Parallel progression of primary tumours and metastases. *Nat Rev Cancer*. 2009 Apr;9(4):302–312. <https://doi.org/10.1038/nrc2627>
29. Hüsemann Y, Geigl JB, Schubert F, Musiani P, Meyer M, Burghart E, Forni G, Eils R, Fehm T, Riethmüller G, Klein CA. Systemic spread is an early step in breast cancer. *Cancer Cell*. 2008 Jan;13(1):58–68. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.12.003>
30. Podsypanina K, Du YC, Jechlinger M, Beverly LJ, Hambardzumyan D, Varmus H. Seeding and propagation of untransformed mouse mammary cells in the lung. *Science*. 2008 Sep 26;321(5897):1841–1844. <https://doi.org/10.1126/science.1161621>

Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, eLibrary SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Researcher ID: Y-1491-2018

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, eLibrary SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Researcher ID: AAG-8708-2019

Моисеевко Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения гинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4037-7649>, eLibrary SPIN: 6341-0549, AuthorID: 705829, Scopus Author ID: 57194270696

Меньшенина Анна Петровна – д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7968-5078>, eLibrary SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810, Scopus Author ID: 57191983118

Рогозин Марк Андреевич – аспирант отдела опухолей репродуктивной системы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7909-2883>, eLibrary SPIN: 3965-1806, AuthorID: 1238353

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, eLibrary SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, eLibrary SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816

Нескубина Ирина Валерьевна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, eLibrary SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Researcher ID: AAG-8731-2019

Петрова Юлия Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, eLibrary SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, eLibrary SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243, Scopus Author ID: 56204439400

Адамян Мери Людвиговна – к.м.н., научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4188-3746>, eLibrary SPIN: 9929-3414, AuthorID: 710702, Scopus Author ID: 58579808700

Женило Оксана Евгеньевна – к.м.н., научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9833-8530>, eLibrary SPIN: 4078-7080, AuthorID: 732220

Адамян Алла Оганесовна – студент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0009-0006-5101-7509>

Information about authors:

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy General Director for Science, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, eLibrary SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Researcher ID: Y-1491-2018

Valerija A. Bandovkina ✉ – Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, eLibrary SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Researcher ID: AAG-8708-2019

Tatiana I. Moiseenko – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Researcher at the Department of Oncogynecology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4037-7649>, eLibrary SPIN: 6341-0549, AuthorID: 705829, Scopus Author ID: 57194270696

Anna P. Menshenina – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Leading Researcher at the Department of Oncogynecology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7968-5078>, eLibrary SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810, Scopus Author ID: 57191983118

Mark A. Rogozin – graduate student, Section of Reproductive Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7909-2883>, eLibrary SPIN: 3965-1806, AuthorID: 1238353

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, eLibrary SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800

Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, eLibrary SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816

Irina V. Neskubina – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, eLibrary SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Researcher ID: AAG-8731-2019

Yulia A. Petrova – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, eLibrary SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400

Nataliya D. Cheryarina – laboratory assistant at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, eLibrary SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243, Scopus Author ID: 56204439400

Meri L. Adamyan – Cand. Sci. (Medicine), researcher, Department of Oncogynecology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4188-3746>, eLibrary SPIN: 9929-3414, AuthorID: 710702, Scopus Author ID: 58579808700

Oksana E. Zhenilo – Cand. Sci. (Medicine), researcher, Department of Oncogynecology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9833-8530>, eLibrary SPIN: 4078-7080, AuthorID: 732220

Alla O. Adamyan – student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <http://orcid.org/0009-0006-5101-7509>

Участие авторов:

Франциянц Е. М. – научное руководство, написание текста, концепция и дизайн исследования;

Бандовкина В. А. – написание текста, анализ и интерпретация данных;

Моисеевко Т. И. – проверка критически важного интеллектуального содержания, итоговые выводы;

Меньшенина А. П. – работа с пациентами, анализ и интерпретация данных, доработка текста;

Рогозин М. А. – сбор и обработка материалов, оформление библиографии;

Каплиева И. В. – редактирование текста статьи, анализ и интерпретация данных;

Сурикова Е. И. – статистическая обработка материала, редактирование текста статьи;

Нескубина И. В. – научное редактирование, итоговые выводы;

Петрова Ю. А. – сбор и обработка материалов, техническое редактирование текста статьи;

Черярина Н. Д. – статистическая обработка материалов, техническое редактирование текста статьи;

Адамян М. Л. – сбор и обработка материалов, техническое редактирование текста статьи;

Женило О. Е. – сбор и обработка материалов, оформление библиографии;

Адамян А. О. – оформление библиографии, сбор и обработка материалов.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Frantsiyants E. M. – scientific supervision, writing of the text, concept and design of the study;

Bandovkina V. A. – writing the text, analysis and interpretation of data;

Moiseenko T. I. – verification of critically important intellectual content, final conclusions;

Menshenina A. P. – work with patients, analysis and interpretation of data, revision of the text;

Rogozin M. A. – collection and processing of materials, preparation of bibliography;

Kaplieva I. V. – editing the text of the article, analysis and interpretation of data;

Surikova E. I. – statistical processing of material, editing of the article text;

Neskubina I. V. – scientific editing, final conclusions;

Petrova Yu. A. – collection and processing of materials, technical editing of the article text;

Cheryarina N. D. – statistical processing of materials, technical editing of the article text;

Adamyan M. L. – collection and processing of materials, technical editing of the article text;

Zhenilo O. E. – collection and processing of materials, preparation of bibliography;

Adamyan A. O. – bibliography arrangement, collection and processing of materials.

All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.