

**Л.Г. Бучинська**  
<https://orcid.org/0009-0002-9588-1375>

**Н.М. Глущенко**  
<https://orcid.org/0009-0007-6812-5853>

**А.О. Маняк**  
<https://orcid.org/0009-0000-5171-9400>

**Н.П. Юрченко**  
<https://orcid.org/0009-0008-7515-991X>

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна

## РОЛЬ ER<sup>+</sup>-ФІБРОБЛАСТІВ У ФОРМУВАННІ АГРЕСИВНОГО ФЕНОТИПУ ЕНДОМЕТРІОЇДНОЇ КАРЦИНОМИ ЕНДОМЕТРІУ

*Прогресування злоякісних новоутворень залежить не лише від фенотипових характеристик пухлинних клітин, а й від особливостей складу їх мікрооточення, зокрема пухлино-асоційованих фіброblastів. **Мета:** дослідити вміст ER<sup>+</sup>-фіброblastів у ендометріоїдній карциномі ендометрію та їх асоціацію з клініко-патологічними характеристиками пухлини. **Об'єкт і методи:** зразки операційного матеріалу 83 хворих на ендометріоїдну карциному ендометрію (ЕКЕ) I-II та III стадії за FIGO (медіана віку 60,4 роки). **Результати:** виявлено, що пухлини ендометрію низького ступеня диференціювання, з глибокою інвазією міометрія та III стадією пухлинного процесу характеризуються більш високим вмістом ER<sup>+</sup>-фіброblastів, зниженою експресією ER і PR та підвищеним рівнем Ki-67 у пухлинних клітинах. **Висновок:** високий вміст ER<sup>+</sup>-фіброblastів асоційований з більш агресивним перебігом ЕКЕ, що підкреслює їх потенційну роль як прогностичного маркера та мішені для подальших терапевтичних досліджень.*

**Ключові слова:** рак ендометрію, пухлинне мікрооточення, ER<sup>+</sup>-фіброblastи, клініко-патологічні характеристики.

Карцинома ендометрію є найбільш поширеним гормонозалежним злоякісним новоутворенням в Україні та світі, зі стійкою тенденцією до зростання [1, 2]. Прогресування пухлини визначається не лише внутрішньоклітинними змінами — генетичними мутаціями, порушеннями клітинного циклу чи активацією сигнальних шляхів, а й взаємодією з компонентами пухлинного мікрооточення.

Пухлинне мікрооточення є функціонально активним середовищем: воно не лише забезпечує структурну підтримку, а й складається з клітин і молекулярних сигналів, які регулюють проліферацію, виживання, інвазивність та терапевтичну чутливість пухлинних клітин. До його складу входять імунні клітини, ендотеліоцити, перицити, складові екстрацелюлярного матриксу та фіброblastи, які активно модулюють пухлинний процес [3–6].

Пухлино-асоційовані фіброblastи (ПАФ) характеризуються значною молекулярною гетерогенністю, яка впливає на перебіг пухлинного процесу [7–9]. Однією із субпопуляцій є ER<sup>+</sup>-фіброblastи, які спостерігаються в мікрооточенні гормонозалежних пухлин [9]. Активація естрогенових рецепторів

у стромальних фіброblastах ініціює сигнальні каскади, що регулюють проліферацію, експресію факторів росту, цитокінів, хемокінів та ремоделювання екстрацелюлярного матриксу [9–11].

ER<sup>+</sup>-фіброblastи беруть участь у міжклітинній взаємодії, опосередкованій естрогеном та можуть сприяти розвитку терапевтичної резистентності [6, 12]. Їх здатність стимулювати проліферацію пухлинних клітин підтверджена у різних гормонозалежних новоутвореннях [13, 14], що вказує на потенційну роль ER<sup>+</sup>-ПАФ у прогресуванні пухлин. Водночас відомо, що ERα<sup>+</sup>-фіброblastи можуть зменшувати інвазивність клітин раку передміхурової залози через регуляцію хемокінів CCL5, IL6 та зниження макрофагальної інфільтрації [15].

Отже, вивчення взаємодії ER<sup>+</sup>-фіброblastів із пухлинними клітинами є важливим для визначення нових терапевтичних мішеней у гормонорезистентних пухлинах. З огляду на це, актуальним є дослідження ролі ER<sup>+</sup>-фіброblastів у прогресуванні ендометріоїдної карциноми ендометрію (ЕКЕ).

**Мета роботи:** дослідити вміст ER<sup>+</sup>-фіброblastів у ендометріоїдній карциномі ендометрію та їх асоціацію з клініко-патологічними характеристиками пухлини.

Ц и т у в а н н я: Бучинська Л.Г., Глущенко Н.М., Маняк А.О., Юрченко Н.П. Роль ER<sup>+</sup>-фіброblastів у формуванні агресивного фенотипу ендометріоїдної карциноми ендометрію. Онкологія. 2025. 27, № 4. С. 240–246. <https://doi.org/10.15407/oncology.2025.04.240>

© РН “Академперіодика” of the NAS of Ukraine, 2025. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

## ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єкт дослідження: зразки операційного матеріалу 83 хворих на ЕКЕ I–II та III стадії за FIGO (медіана віку 60,4 роки). Усі пацієнтки не отримували передопераційної терапії і знаходились на лікуванні у відділенні онкогінекології Державного некомерційного підприємства “Національний інститут раку” та дали інформовану згоду на використання їх біологічного матеріалу для проведення наукових досліджень. Згідно з висновком комісії з біоетики Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України при дослідженні дотримано Гельсінської декларації етичних принципів.

Імуногістохімічне (ІГХ) виявлення експресії біомолекулярних маркерів здійснювали на депарафінованих зрізах пухлин ендометрію. ІГХ проводили з використанням MkAT: ER $\alpha$  клон SP1, PR клон 79018, Ki-67 клон SP6 (Vitro Master Diagnostica, Іспанія). Для детекції білку використовували систему візуалізації Master Polymer Plus Detection System (Vitro Master Diagnostica, Іспанія). Ядра клітин дофарбовували гематоксиліном Майєра.

Результати ІГХ реакції оцінювали напівкількісним методом, шляхом підрахунку кількості забарвлених клітин — індекс мітки (ІМ, %). Аналіз експресії ER проводився у епітеліальних клітинах і фіброblastах оточуючої пухлинної стромы, PR і Ki-67 — епітеліальних клітинах ЕКЕ.

Кількість ER<sup>+</sup>-фіброblastів (%), що спостерігались у безпосередній близькості до пухлинних клітин, підраховували у 10 полях зору при збільшенні мікроскопу  $\times 400$ . Крім того, кількість клітин з експресією білків у пухлинних клітинах та вміст стромальних ER<sup>+</sup>-фіброblastів аналізували в одному гістологічному препараті.

Порівняння показників експресії мРНК *ESR1* і *PGR* у нормальній та пухлинній тканині ендометрію здійснювали з використанням бази даних UALCAN (<http://ualcan.path.uab.edu>).

Асоціацію між показниками експресії мРНК *ESR1* і *PGR* та тривалістю виживаності хворих на РЕ визначали на основі даних платформи KM plotter (<https://kmpplot.com>).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакету програм STATISTICA 8.0 (StatSoft, Inc.). Отримані дані перевіряли на нормальність розподілу за критерієм Шапіро-Уїлка (W-тест). У зв'язку з тим, що всі вибірки не відповідали цим вимогам для аналізу міжгрупових відмінностей використовували непараметричні критерії: U-критерій Манна-Уїтні та точний критерій Фішера. Для визначення взаємозв'язку між отриманими показниками було обчислено коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (R). Статистично значущими вважали результати при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Морфологічний аналіз показав, що досліджені пухлини були ендометріоїдними карциномами ендометрію (ЕКЕ) I-II (48/57,8%) та III (35/42,2%) стадії захворювання. Встановлено, що ЕКЕ були різного ступеня диференціювання та глибини інвазії у міометрій (табл. 1).

У пацієток з III стадією ЕКЕ переважно визначались G3-новоутворення з глибокою інвазією у міометрій (77,1%) та виявлялись метастази у регіонарних лімфатичних вузлах. Натомість, у пацієток із I–II стадією ЕКЕ у 72,9% випадках діагностували G1- і G2-пухлини, з яких 64,6% характеризувались поверхневою (<1/2 міометрію) інвазією (табл. 1).

При проведенні ІГХ дослідження встановлено, що карциноми ендометрію низького ступеня диференціювання та пухлини з глибокою інвазією у міометрій характеризувались меншим відсотком ER<sup>+</sup>- та PR<sup>+</sup>-пухлинних клітин та високим вмістом ER<sup>+</sup>-фіброblastів порівняно з високо- та помірно диференційованими новоутвореннями ендометрію і пухлинами з неглибокою інвазією. Слід зазначити, що у G3-пухлинах та новоутвореннях з інвазією більше 1/2 товщини міометрію виявлено достовірно вищу експресію маркера проліферуючих клітин Ki-67 ніж у G1- і G2-пухлинах та карциномами ендометрію, що не глибоко інвазували у міометрій (табл. 2).

Оцінка експресії маркерів залежно від поширення пухлинного процесу в ендометрії показав

Таблиця 1

Клініко-патологічна характеристика хворих на ЕКЕ

Показник		Кількість хворих, n = 83 (%)	
		I-II стадія, n = 48	III стадія, n = 35
Ступінь диференціювання	G1	12 (25,0)	0
	G2	23 (47,9)	13 (37,1)
	G3	13 (27,1)	22 (62,9) <sup>1</sup>
Глибина інвазії пухлини у міометрій	<1/2	31 (64,6)	8 (22,9) <sup>2</sup>
	>1/2	17 (35,4)	27 (77,1) <sup>3</sup>

Примітка: <sup>1</sup>  $p < 0,05$  порівняно із хворими на ЕКЕ стадії I–II залежно від ступеня диференціювання; <sup>2</sup>  $p < 0,05$  порівняно із хворими на ЕКЕ стадії I–II при <1/2 інвазії у міометрій; <sup>3</sup>  $p < 0,05$  порівняно із хворими на ЕКЕ стадії I–II при >1/2 інвазії у міометрій (Fisher exact p, two-tailed).

## Оцінка експресії ряду біомаркерів у карциномах ендометрію залежно від клініко-патологічних характеристик хворих

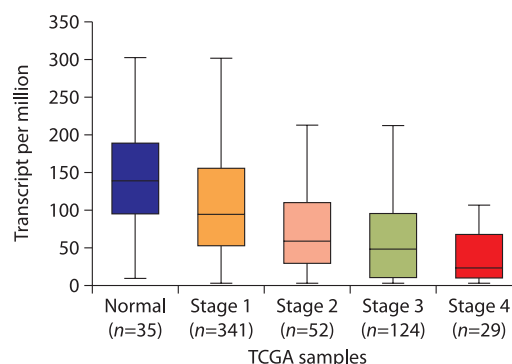
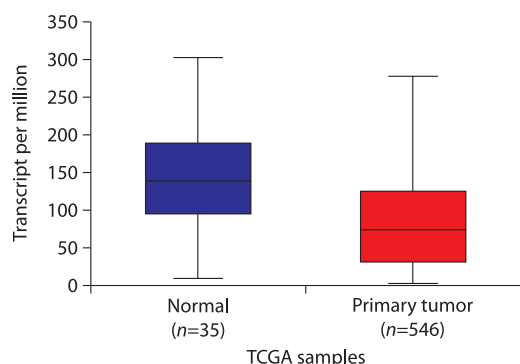
Клініко-патологічні особливості ЕКЕ		Експресія маркера, ІМ, %			
		ER <sup>+</sup> -пухлинні клітини	PR <sup>+</sup> -пухлинні клітини	ER <sup>+</sup> -фібробласти	Ki-67
Стадія	I–II	50,2 ± 3,4	44,2 ± 3,4	11,4 ± 1,2	26,1 ± 1,9
	III	31,0 ± 2,5 <sup>1</sup>	13,9 ± 1,8 <sup>1</sup>	19,0 ± 2,2 <sup>1</sup>	46,6 ± 2,6 <sup>1</sup>
Ступінь диференціювання пухлин	G1	51,7 ± 5,9	55,6 ± 6,7	7,9 ± 1,4	19,6 ± 3,3
	G2	49,7 ± 3,9	40,5 ± 3,8	12,3 ± 1,5	28,8 ± 1,9
	G3	37,7 ± 4,0 <sup>2</sup>	21,6 ± 3,5 <sup>2</sup>	18,3 ± 2,2 <sup>2</sup>	45,5 ± 3,0 <sup>2</sup>
Глибина інвазії пухлини у міометрій	<1/2	58,6 ± 4,2	55,1 ± 3,6	7,6 ± 0,8	20,2 ± 1,4
	>1/2	37,1 ± 2,6 <sup>3</sup>	23,8 ± 2,7 <sup>3</sup>	18,4 ± 1,5 <sup>3</sup>	42,9 ± 2,2 <sup>3</sup>

Примітки: <sup>1</sup>  $p < 0,05$  порівняно з пухлинами I–II стадії; <sup>2</sup>  $p < 0,05$  — G3 порівняно з G1-пухлинами; <sup>3</sup>  $p < 0,05$  порівняно з пухлинами з інвазією <1/2 міометрію.

ла зниження кількості позитивних за експресією ER $\alpha$  і PR пухлинних клітин та більш високий вміст ER<sup>+</sup>-фібробластів у карциномах ендометрію пацієнток з III стадією порівняно з цими показниками у пухлинах ендометрію стадій I–II (табл. 2). Крім того, у 66,7% хворих з III стадією ЕКЕ виявлена висока експресія Ki-67 (>Me = 25,8%), тоді як серед хворих з ЕКЕ I–II стадій цей показник становив лише 30,0%.

Вищезазначене доповнюють отримані дані *in silico*-аналізу, які демонструють зниження рівня експресії мРНК *ESR1* і *PGR* на більш поширених стадіях раку ендометрію, що узгоджується з результатами нашого дослідження. Крім того, біоінформатичні дані свідчать про достовірно нижчий рівень експресії цих маркерів у пухлинній тканині порівняно з нормальною тканиною ендометрію (рис. 1).

## ESR1



## PGR

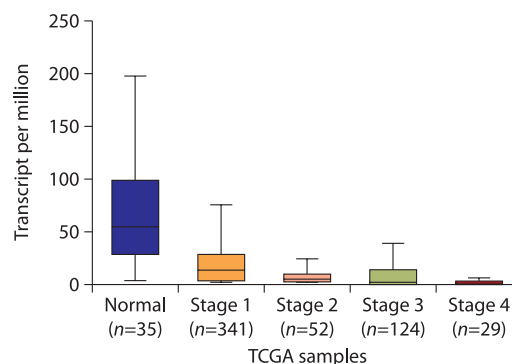
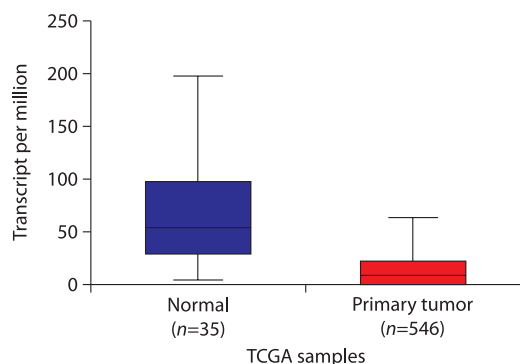


Рис. 1. Експресія мРНК *ESR1* і *PGR*: а — у зразках нормальної та пухлинної тканини ендометрію; б — залежно від стадії пухлинного процесу раку ендометрію (онлайн-ресурс UALCAN)

При оцінці прогностичного значення мРНК *ESR1* та *PGR* за допомогою аналізу виживаності Kaplan-Meier, встановлено що низький рівень їх експресії асоціюється з гіршими показниками загальної і безрецидивної виживаності пацієнок з раком ендометрію (рис. 2).

Аналіз вмісту ER<sup>+</sup>-фіброblastів залежно від рецепторного статусу пухлини показав достовірне підвищення їх кількості у новоутвореннях ER<sup>-</sup>/PR<sup>-</sup> (рис. 3).

Між відсотком ER<sup>+</sup>-фіброblastів у стромі та індексом проліферації Ki-67 у пухлинних клі-

тинах виявлено позитивну кореляцію ( $R = 0,62$ ;  $p < 0,001$ ), що свідчить про асоціацію зростання вмісту ER<sup>+</sup>-фіброblastів з проліферацією пухлинних клітин. Водночас встановлено негативну кореляцію між вмістом ER<sup>+</sup>-фіброblastів та експресією ER ( $R = -0,48$ ;  $p < 0,001$ ) і PR ( $R = -0,45$ ;  $p < 0,001$ ) у пухлинних клітинах. Така обернена залежність може відображати компенсаторну функцію ER<sup>+</sup>-фіброblastів, що реалізується через паракринну гормональну підтримку проліферації та інвазивності за умов зниження ER та PR-опосередкованої регуляції пухлинних клітин, дозво-

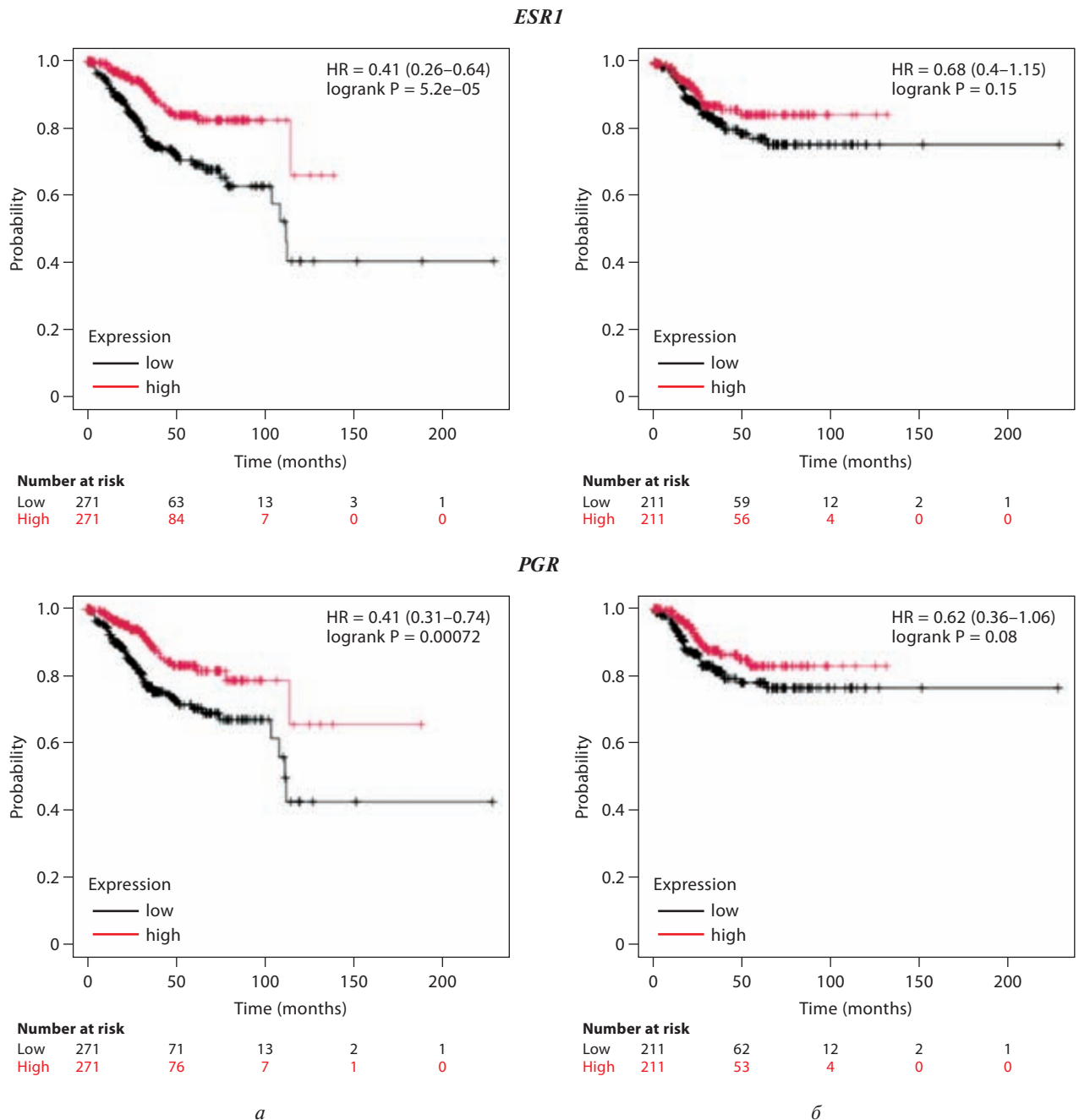
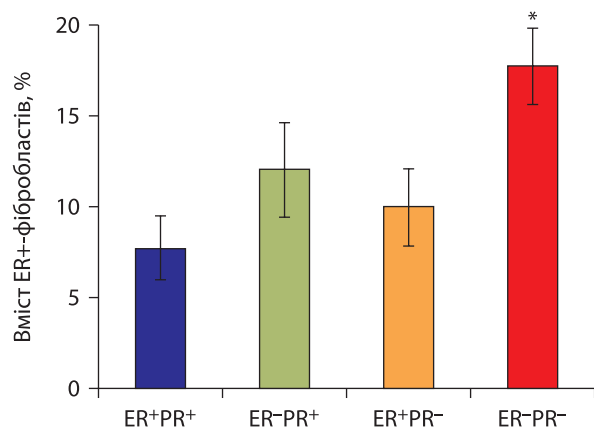


Рис. 2. Загальна (а) та безрецидивна (б) виживаність хворих на рак ендометрію відповідно до рівня експресії мРНК *ESR1* і *PGR* (KM plotter db)



**Рис. 3.** Оцінка вмісту ER<sup>+</sup>-фібробластів залежно від рецепторного фенотипу ЕКЕ.

\* —  $p < 0,05$  порівняно з їх вмістом у пухлинах з ER<sup>+</sup>PR<sup>+</sup>-фенотипом

ляючи зберігати мітогенний потенціал мікрооточення навіть при втраті гормональної чутливості епітеліального компонента.

Слід зазначити, що вміст ER<sup>+</sup>-фібробластів позитивно корелює з глибиною інвазії у міометрії ( $R = 0,55$ ;  $p < 0,001$ ) та стадією пухлини за FIGO ( $R = 0,50$ ;  $p < 0,001$ ), що узгоджується з можливим залученням ER<sup>+</sup>-фібробластів у прогресування захворювання.

Отже, комбінація низької експресії ER і PR у пухлинних клітинах, високого рівня Ki-67 та значного вмісту ER<sup>+</sup>-фібробластів асоційована з агресивним фенотипом ЕКЕ та підвищеним ризиком несприятливого перебігу. Виявлені закономірності відображають складну взаємодію між гормонально-рецепторним статусом пухлинних клітин і стромою, у якій фібробласти відіграють важливу регуляторну роль.

За даними вебсервісу (<https://kmpplot.com/>), який поєднує клінічні дані пацієнтів і рівні експресії генів із різних публічних баз (TCGA, GEO, EGA та ін.), зниження експресії мРНК *ESR1* та *PGR* асоціюється з гіршими показниками загальної і безрецидивної виживаності хворих на рак ендометрію. Такі спостереження узгоджуються з нашими результатами, що демонструють зниження експресії ER та PR у пухлинних клітинах із прогресуванням процесу та супроводжуються підвищенням рівня проліферації (Ki-67) і вмісту ER<sup>+</sup>-фібробластів.

Одними із механізмів зниження експресії *ESR1* у пухлинних клітинах є епігенетична репресія — метилювання CpG-острівців у промоторі гена та ремоделювання хроматину, що обмежує доступність *ESR1* для транскрипційного апарату. Такі зміни призводять до втрати естроген-залежної диференціації клітин та активації естроген-незалежних проліферативних програм, що узгоджується зі зростанням індексу Ki-67. У клінічних спосте-

реженнях гіперметилювання *ESR1* та хроматинові модифікації часто асоціюються з більш агресивним перебігом раку ендометрію і зниженою чутливістю до гормонотерапії [16–20].

У випадках втрати ER/PR-залежної регуляції пухлинними клітинами відбувається інгібіція експресії естроген-чутливих генів. Водночас ПАФ, реагуючи на естрогени, можуть компенсувати гормональний дефіцит, стимулюючи експресію генів, пов'язаних із терапевтичною резистентністю новоутворення та його інвазивністю [21].

У нашому дослідженні показано, що зниження експресії ER та PR (прямий ER-таргет, що часто використовується як маркер функціонального ER у пухлинних клітинах) поєднується зі збільшенням субпопуляції ER<sup>+</sup>-фібробластів у низькодиференційованих карциномах ендометрію, з глибокою інвазією у міометрій та пухлинах III стадії [22, 23].

Крім того, як показано раніше, у таких неоплазіях спостерігається зниження експресії білкового продукту естроген-чутливого гену *CXCL12* [24], одночасне зростання його рецептора *CXCR4* у пухлинних клітинах та збільшення вмісту *CXCL12*<sup>+</sup>-фібробластів. Це може свідчити про активацію паракринної осі *CXCL12* (фібробласти) → *CXCR4* (пухлинні клітини), що підтримує проліферативний та інвазивний потенціал пухлинних клітин [25].

Отже, фенотип *CXCR4*<sup>high</sup>/*CXCL12*<sup>low</sup> залежний від паракринного впливу *CXCL12*, секретованого стромальними фібробластами, асоціюється з підвищеною інвазивністю та метастатичним потенціалом [9, 10].

Виявлені кореляції між низькою експресією ER і PR, високим рівнем Ki-67 у пухлинних клітинах та підвищеним вмістом ER<sup>+</sup>-фібробластів можуть свідчити про перехід контролю росту пухлинного клону від автономної естроген-залежної регуляції до стромально-опосередкованого механізму. У міру прогресування новоутворення пухлинні клітини дедалі більше залежать від паракринних сигналів ER<sup>+</sup>-фібробластів [16–20]. Таким чином, поєднання цих ознак може розглядатися як прогностичний маркер агресивного перебігу ЕКЕ та стати основою для подальшого пошуку нових терапевтичних мішеней.

## ВИСНОВОК

Пухлини ендометрію низького ступеня диференціювання, з глибокою інвазією міометрія та III стадією пухлинного процесу характеризуються більш високим вмістом ER<sup>+</sup>-фібробластів, а також зниженням експресії ER і PR та підвищенням рівня Ki-67 у пухлинних клітинах.

Робота виконана в рамках НДР “Гормонально-рецепторний статус клітин пухлинного мікрооточення як фактор модуляції онкогенезу в ен-

дометрії та молочній залозі” (№ держреєстрації 0123U100100).

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. CANCER IN UKRAINE 2021–2022: Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine, Vol. 24. Kyiv, 2023. Available at: [http://ncru.inf.ua/publications/BULL\\_24/index\\_e.htm](http://ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index_e.htm).
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; **71** (3): 209–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
3. Dhungel N, Dragoi AM. Exploring the multifaceted role of direct interaction between cancer cells and fibroblasts in cancer progression. *Front Mol Biosci* 2024; **11**: 1379971. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2024.1379971>.
4. Yang D, Liu J, Qian H, Zhuang Q. Cancer-associated fibroblasts: from basic science to anticancer therapy. *Exp Mol Med.* 2023; **55** (7): 1322–32. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01013-0>.
5. Joshi RS, Kanugula SS, Sudhir S, *et al.* The role of cancer-associated fibroblasts in tumor progression. *Cancers (Basel)* 2021; **13** (6): 1399. <https://doi.org/10.3390/cancers13061399>.
6. Sarkar M, Nguyen T, Gundre E, *et al.* Cancer-associated fibroblasts: The chief architect in the tumor microenvironment. *Front Cell Dev Biol* 2023; **11**: 1089068. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1089068>.
7. Jia H, Chen X, Zhang L, *et al.* Cancer associated fibroblasts in cancer development and therapy. *J Hematol Oncol* 2025; **18** (1): 36. <https://doi.org/10.1186/s13045-025-01688-0>.
8. Yuan J, Yang L, Li Z, Zhang H, *et al.* The role of the tumor microenvironment in endocrine therapy resistance in hormone receptor-positive breast cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; **14**: 1261283. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1261283>.
9. Reid SE, Pantaleo J, Bolivar P, *et al.* Cancer-associated fibroblasts rewire the estrogen receptor response in luminal breast cancer, enabling estrogen independence. *Oncogene* 2024; **43** (15): 1113–26. <https://doi.org/10.1038/s41388-024-02973-x>.
10. Mangani S, Piperigkou Z, Koletsis NE, *et al.* Estrogen receptors and extracellular matrix: the critical interplay in cancer development and progression. *FEBS J* 2025; **292** (7): 1558–72. <https://doi.org/10.1111/febs.17270>.
11. Farcas AM, Nagarajan S, Cosulich S, Carroll JS. Genome-Wide Estrogen Receptor Activity in Breast Cancer. *Endocrinology* 2021; **162** (2): bqaa224. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa224>.
12. Blakely B, Shin S, Jin K. Overview of the therapeutic strategies for ER positive breast cancer. *Biochem Pharmacol* 2023; **212**: 115552. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115552>.
13. Da J, Lu M, Wang Z. Estrogen receptor alpha (ER $\alpha$ )-associated fibroblasts promote cell growth in prostate cancer. *Cell Biochem Biophys* 2015; **73** (3): 793–8. <https://doi.org/10.1007/s12013-015-0700-y>.
14. Subramaniam KS, Tham ST, Mohamed Z. Cancer-associated fibroblasts promote proliferation of endometrial cancer cells. *PLoS One* 2013; **8** (7): e68923. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068923>.
15. Yeh CR, Slavin S, Da J, *et al.* Estrogen receptor  $\alpha$  in cancer associated fibroblasts suppresses prostate cancer invasion via reducing CCL5, IL6 and macrophage infiltration in the tumor microenvironment. *Mol Cancer* 2016; **15**: 7. <https://doi.org/10.1186/s12943-015-0488-9>.
16. Piergentili R, Marinelli E, De Paola L, *et al.* Epigenetics of endometrial cancer: The role of chromatin modifications and medicolegal implications. *Int J Mol Sci* 2025; **26** (15): 7306. <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/15/7306>.
17. Sahoo SS, Ramanand SG, Cuevas IC, *et al.* A distinct mechanism of epigenetic reprogramming silences PAX2 and initiates endometrial carcinogenesis. *JCI Insight* 2025; **10** (5): e140989. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32858102>.
18. Gregoricchio S, Kojic A, Hoogstraat M, *et al.* Endometrial tumorigenesis involves epigenetic plasticity demarcating non-coding somatic mutations and 3D-genome alterations. *Genome Biol* 2025; **26** (1): 124. doi: 10.1186/s13059-025-03596-5.
19. Song Y, Zhang K, Zhang J, *et al.* Epigenetic regulation of nuclear receptors: Implications for endocrine-related diseases and therapeutic strategies. *Molecular and Cellular Endocrinology. Genes Dis* 2024; **12** (4): 101481. doi: 10.1016/j.gendis.2024.101481.
20. Li M, Xia Z, Wang R, Xi M, Hou M. Unveiling DNA methylation: early diagnosis, risk assessment, and therapy for endometrial cancer. *Frontiers in Oncology. Front Oncol* 2025; **14**: 1455255. doi: 10.3389/fonc.2024.1455255.
21. Reid SE, Pantaleo J, Bolivar P, *et al.* Cancer-associated fibroblasts rewire the estrogen receptor response in luminal breast cancer, enabling estrogen independence. *Oncogene* 2024; **43** (7): 1113–26. <https://doi.org/10.1038/s41388-024-02973-x>.
22. Li Z, Wei H, Li S, Wu P, Mao X. The role of progesterone receptors in breast cancer. *Drug Des Devel Ther* 2022; **16**: 305–14. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S336643>.
23. Przewoźny S, Rogaliński J, de Mezer M, *et al.* Estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR) expression in endometrial cancer — an immunohistochemical assessment. *Diagnostics* 2024; **14** (3): 322. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14030322>.
24. Felix AS, Stone RA, Chivukula M, *et al.* Survival outcomes in endometrial cancer patients are associated with CXCL12 and estrogen receptor expression. *Int J Cancer* 2012; **131** (2): E114–21. <https://doi.org/10.1002/ijc.27317.25>.
25. Buchynska LG, Movchan OM, Iurchenko NP. Expression of chemokine receptor CXCR4 in tumor cells and content of CXCL12<sup>+</sup>-fibroblasts in endometrioid carcinoma of endometrium. *Exp Oncol* 2021; **43** (2): 135–41. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no-2.16240>.

## THE ROLE OF ER<sup>+</sup>-FIBROBLASTS IN DRIVING THE AGGRESSIVE PHENOTYPE OF ENDOMETRIOID ENDOMETRIAL CARCINOMA

L.G. Buchynska, N.M. Glushchenko, A.O. Manyak, N.P. Iurchenko

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**Summary.** The progression of malignant neoplasms depends not only on the phenotypic characteristics of tumor cells, but also on the composition of their microenviron-

ment, particularly cancer-associated fibroblasts. **Aim:** to investigate the content of ER<sup>+</sup>-fibroblasts in endometrioid endometrial carcinoma (EEC) and their association with clinicopathological features of the tumor. **Object and methods:** surgical specimens from 83 patients with EEC, stages I–II and III according to FIGO (median age 60.4 years), were analyzed. **Results:** poorly differentiated tumors with deep myometrial invasion and stage III disease were characterized by a higher content of ER<sup>+</sup>-fibroblasts, reduced expression of ER and PR, and increased Ki-67 levels in tumor cells. **Conclusion:** high ER<sup>+</sup>-fibroblast content is associated with a more aggressive course of endometrioid endometrial carcinoma, highlighting their

potential role as a prognostic marker and a target for further therapeutic research.

**Keywords:** endometrial cancer, ER<sup>+</sup>-fibroblasts, tumor microenvironment, clinicopathological features.

**Адреса для листування:**

Юрченко Н.П.  
03022, Київ, вул. Васильківська, 45  
Інститут експериментальної патології, онкології  
і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України  
E-mail: laboncogen@gmail.com

Одержано: 17.10.2025

Рекомендовано до друку: 11.11.25

Підписано до друку: 02.02.2026