

В. А. Туманский, А. В. Чепец

Иммуногистохимическая характеристика экспрессии молекул клеточной адгезии E-кадгерина и β -катенина в инвазивной эндометриоидной аденокарциноме матки

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: карцинома эндометрия, молекулы клеточной адгезии, E-кадгерин, β -катенин.

С целью определения уровней экспрессии E-кадгерина и β -катенина клетками инвазивной эндометриоидной аденокарциномы эндометрия (ЭАЭ), а также площади иммунопозитивных клеток в центре опухоли и в зоне её инвазии в миометрий выполнено патогистологическое и иммуногистохимическое исследование операционного материала 20 больных инвазивной ЭАЭ с рТ1-3 стадией распространения опухоли. В группе сравнения изучен эндометрий фазы пролиферации у 20 женщин. Экспрессию E-кадгерина определяли с использованием моноклональных антител E-Cadherin, Clone NCH-38, а β -катенина – с применением моноклональных антител Beta-Catenin, Clone E247 β -Catenin-1. Уровень экспрессии E-кадгерина, β -катенина и площадь иммунопозитивных клеток определяли фотоцифровой морфометрией в программе обработки цифровых изображений ImageJ. Установлено, что экспрессия E-кадгерина имеет место в 95% инвазивных эндометриоидных аденокарцином эндометрия, а экспрессия β -катенина – в 100% эндометриоидных аденокарцином матки. Мембранно-цитоплазматическую экспрессию E-кадгерина отмечали в 40% опухолей, а ядерную экспрессию β -катенина – в 10% эндометриоидных аденокарцином матки с плоскоклеточной дифференцировкой. В клетках инвазивной ЭАЭ определяется умеренный уровень экспрессии E-кадгерина – $52,23 \pm 8,59$ условных единиц оптической плотности (УЕОП), высокий уровень экспрессии β -катенина – $107,72 \pm 9,73$ УЕОП. Уровни экспрессии этих молекул клеточной адгезии в инвазивной аденокарциноме матки соответственно в 2 и 5 раз ниже, чем в нормальном пролиферативном эндометрии. В инвазивной ЭАЭ E-кадгерин-иммунопозитивные клетки занимают $20,58 \pm 3,3\%$ площади среза опухолевой ткани, а β -катенин-иммунопозитивные – $42,61 \pm 4,14\%$ площади среза опухоли, что статистически достоверно меньше, чем в нормальном пролиферативном эндометрии, в котором экспрессия этих молекул определяется в 100% клеток эндометриальных желез. Различия между низким уровнем экспрессии E-кадгерина в центре ЭАЭ и умеренным уровнем экспрессии этого маркера в зоне инвазии опухоли в миометрий, так же как и различия между высокими уровнями экспрессии β -катенина в этих зонах опухоли статистически не достоверны. Между уровнем экспрессии E-кадгерина и β -катенина клетками инвазивной ЭАЭ существует прямая сильная корреляционная связь (коэффициент корреляции Пирсона $r=+0,73$). Обратная корреляционная связь умеренной силы прослеживается между уровнем экспрессии E-кадгерина опухолевыми клетками и степенью дифференцировки опухоли (коэффициент корреляции Пирсона $r=-0,67$).

Имуногістохімічна характеристика експресії молекул клітинної адгезії E-кадгерину та β -катеніну в інвазивній ендометріоїдній аденокарциномі матки

В.О. Туманський, О.В. Чепець

З метою визначення рівнів експресії E-кадгерину та β -катеніну клітинами інвазивної ендометріоїдної аденокарциноми ендометрію (ЕАЕ), а також площі імунопозитивних клітин у центрі пухлини та в зоні її інвазії в міометрії виконали патогістологічне та імуногістохімічне дослідження операційного матеріалу 20 хворих на інвазивну ЕАЕ з рТ1-3 стадією поширення пухлини. У групі порівняння досліджений ендометрій фази проліферації у 20 жінок. Експресію E-кадгерину визначали за допомогою моноклональних антитіл E-Cadherin, Clone NCH-38, а експресію β -катеніну – із застосуванням моноклональних антитіл Beta-Catenin, Clone E247 β -Catenin-1. Рівень експресії імуногістохімічних маркерів пухлинними клітинами та площу імунопозитивних пухлинних клітин визначали за допомогою фотоцифрової морфометрії у програмі обробки цифрових зображень ImageJ. Встановили, що експресія E-кадгерину наявна в 95% інвазивних ендометріоїдних аденокарцином ендометрію, а експресія β -катеніну – у 100% ендометріоїдних аденокарцином матки. Мембранно-цитоплазматичну експресію E-кадгерину виявляли в 40% пухлин, а ядерну експресію β -катеніну – в 10% ендометріоїдних аденокарцином матки із плоскоклітинним диференціюванням. У клітинах інвазивної ЕАЕ визначається помірний рівень експресії E-кадгерину – $52,23 \pm 8,59$ умовних одиниць оптичної щільності (УООЩ) високий рівень експресії β -катеніну – $107,72 \pm 9,73$ УООЩ. Рівні експресії цих молекул клітинної адгезії в інвазивній аденокарциномі матки у 2 та 5 разів нижчі відповідно, ніж у нормальному проліферативному ендометрії. В інвазивній ЕАЕ E-кадгерин-імунопозитивні клітини займають $20,58 \pm 3,3\%$ площі зрізу пухлинної тканини, а β -катенін-імунопозитивні – $42,61 \pm 4,14\%$ площі зрізу пухлини, що статистично вірогідно менше, ніж у нормальному проліферативному ендометрії, в якому експресія цих молекул визначалася в 100% клітин ендометріальних залоз. Відмінності між низьким рівнем E-кадгерину в центрі ЕАЕ та помірним рівнем експресії цього маркера в зоні інвазії пухлини в міометрії, також як і відмінності між високими рівнями експресії β -катеніну в цих зонах пухлини статистично невірні. Між рівнем експресії E-кадгерину та β -катеніну клітинами інвазивної ЕАЕ наявний прямий сильний кореляційний зв'язок (коефіцієнт кореляції Пирсона $r=+0,73$). Зворотний кореляційний зв'язок помірної сили простежується між рівнем експресії E-кадгерину пухлинними клітинами та ступенем диференціювання пухлини (коефіцієнт кореляції Пирсона $r=-0,67$).

Ключові слова: карцинома ендометрію, молекули клітинної адгезії, E-кадгерин, β -катенін.**Патологія.** – 2015. – №2 (34). – С. 75–80

Immunohistochemical characterization of the expression of cell adhesion molecules E-cadherin and β -catenin in the invasive endometrioid endometrial carcinoma

V. A. Tumanskiy, A. V. Chepets

Aim. In order to determine E-cadherin and β -catenin expression levels in the invasive endometrioid endometrial carcinoma (EEC) cells and areas of the immunopositive cells in the center of the tumor and in the area of tumor invasion into the myometrium a pathohis-

tological and immunohistochemical study of histological specimens of operative material of 20 patients with pT1-3 stage of tumor was performed. In the comparison group the proliferative-phase endometrium of 20 women was studied. E-cadherin expression by tumor cells was determined using monoclonal antibodies E-Cadherin, *Clone NCH-38* and expression of β -catenin – in the use of monoclonal antibodies Beta-Catenin, *Clone E247 β -Catenin-1*.

Methods and results. The expression levels of immunohistochemical markers in tumor cells and tumor cells immunopositive areas were determined by photo digital morphometry in digital image processing program Image J. It was found that E-cadherin expression occurs in 95% of invasive endometrioid endometrial carcinomas and β -catenin expression takes place in 100% of EEC. Membrane-cytoplasmic expression of E-cadherin was observed in 40% of tumors, and 10% of endometrioid adenocarcinomas of the uterus with squamous differentiation showed nuclear β -catenin expression. There was a moderate expression level of E-cadherin ($52,23 \pm 8,59$ CUOD) and high expression level of β -catenin ($107,72 \pm 9,73$ CUOD) in the cells of invasive EEC. These levels are 2 and 5 times lower than in normal proliferative endometrium: the expression level of E-cadherin is $116,51 \pm 8,5$ CUOD and β -catenin expression level is $159,7815 \pm 3,57$ CUOD. E-cadherin immunopositive cells make up $20,58\% \pm 3,3\%$ of area of invasive EEC tissue section and β -catenin-immunopositive cells make up $42,61 \pm 4,14\%$ of area of tumor tissue section. That is statistically significantly less than in normal proliferative endometrium, which has 100% β -catenin and E-Cadherin immunopositive cells of endometrial glands. The differences between low E-cadherin expression level in the center of EEC and moderate expression level of this marker in the region of tumor myometrial invasion, as well as differences between high expression levels of β -catenin in these areas of the tumor were not statistically significant. There is a direct strong correlation between the E-cadherin and β -catenin expression levels in the cells of EEC (Pearson correlation coefficient $r = +0,73$). The inverse moderate correlation is revealed between the expression level of E-cadherin in tumor cells and the degree of tumor differentiation (Pearson correlation coefficient $r = -0,67$).

Key words: *Endometrial Carcinoma, Cell Adhesion Molecules, E-Cadherin, beta-Catenin.*

Pathologia. 2015; №2 (34): 75–80

Эндометриоидная аденокарцинома эндометрия (ЭАЭ) – злокачественная опухоль с потенциальной способностью к инвазивному росту в миометрий и к метастазированию, которая занимает шестое место в мире по количеству ежегодно появляющихся новых случаев заболевания [1]. Если на ранних стадиях заболевания уровень пятилетней выживаемости больных достигает 96%, то на поздних стадиях, из-за агрессивных свойств опухоли, снижается до 17% [2]. В связи с агрессивностью и непредсказуемостью течения аденокарциномы эндометрия актуальным в последние годы стал поиск методов ее индивидуального прогнозирования, среди которых важное значение имеет иммуногистохимическое определение экспрессии опухолевыми клетками прогностических маркеров: рецепторы к стероидным гормонам, маркеры пролиферации и апоптоза, различные онкопротеины, ростовые факторы и их рецепторы, а также молекулы клеточной адгезии [3].

К числу молекул межклеточной адгезии, имеющих прогностическое значение для аденокарциномы эндометрия, относятся E-кадгерин и β -катенин, экспрессия которых выявляется в норме на мембранах поверхностного и железистого эпителия эндометрия. E-кадгерин – Ca^{2+} -зависимый трансмембранный адгезивный протеин эпителиальных клеток с цитоплазматическим доменом, который связывается с актиновым цитоскелетом клетки посредством α -, β - (или γ -катенинов). Мембранные комплексы E-кадгерина и β -катенина являются важными компонентами плотных межклеточных контактов, выполняют важную роль в поддержании нормальной гистеоархитектоники эпителиальных тканей [4]. β -катенин (помимо своей функции адгезивного протеина) является ключевым звеном внутриклеточного Wnt-сигнального пути, играющего важную роль в эмбриогенезе и карциногенезе. Нарушения экспрессии β -катенина связывают с ослаблением межклеточных контактов, ростом метастатического потенциала и глубокой инвазией аденокарциномы эндометрия в миометрий [5]. Особен-

ности экспрессии этих маркеров клеточной адгезии в инвазивных аденокарциномах эндометрия полностью не изучены: не описаны особенности экспрессии E-кадгерина и β -катенина в основном клеточном массиве аденокарциномы и в зоне инвазии аденокарциномы в миометрий.

Цель работы

Определение уровней экспрессии молекул межклеточной адгезии E-кадгерина и β -катенина клетками эндометриоидной аденокарциномы эндометрия, а также площади иммунопозитивных клеток в центральном клеточном массиве опухоли и в зоне её инвазии в миометрий.

Материалы и методы исследования

Патогистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследования проведены на операционном материале 20 пациенток в возрасте от 43 до 69 лет, больных инвазивной эндометриоидной аденокарциномой эндометрия с pT1-3 стадией распространения первичной опухоли. Группу сравнения составили 20 женщин перименопаузального возраста, у которых на основании клинических и морфологических данных диагностирован эндометрий фазы пролиферации.

В удалённой матке больных инвазивной аденокарциномой эндометрия вырезались кусочки из основного массива опухоли и из зоны её инвазии в миометрий, которые фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине и заливали в парафин. При микроскопии гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, определяли гистологический вариант и степень дифференцировки аденокарциномы эндометрия.

ИГХ исследование проводили по стандартной методике [6] с использованием первичных антител против E-кадгерина (E-Cadherin), *Clone NCH-38* и β -катенина (β -Catenin), *Clone β -Catenin-1* и системы детекции EnVisionFLEX с диаминобензидином (ДАКО, США). Срезы докрашивали гематоксилином Майера и заключали в бальзам.

Уровень экспрессии E-кадгерина и β -катенина опухолевыми клетками, а также площадь иммунопозитивных клеток в срезе опухоли определяли фотоцифровой морфометрией. Для этого микропрепараты с соответствующей иммунопозитивной реакцией фотографировали цифровой фотокамерой «Olympus 3040» (Япония) в микроскопе AxioPlan 2 («Carl Zeiss», ФРГ) при увеличении $\times 200$ в 5 полях зрения и в дальнейшем анализировали с использованием медицинской программы обработки цифровых изображений ImageJ [7]. В плагине Colour Deconvolution этой программы во встроенной схеме анализа «гематоксилин+DAB» по уровню DAB-окрашивания количественно анализировали интенсивность экспрессии изучаемых маркеров в условных единицах оптической плотности (УЕОП) от 0 (белый) до 255 (чёрный) и градуировали на 4 категории: негативная реакция – 0–20 УЕОП; низкий уровень экспрессии – 21–50 УЕОП; умеренный уровень экспрессии – 51–100 УЕОП; высокий уровень экспрессии – более 100 УЕОП.

Морфометрическое измерение площади, занимаемой β -катенин- и E-кадгерин-иммунопозитивными клетками в срезах аденокарциномы эндометрия, проводили с использованием программы ImageJ, в которой в цифровых изображениях опухоли определяли суммарную площадь экспрессии каждого маркера, представлявшую собой процентное соотношение числа пикселей иммунопозитивного цифрового изображения соответствующего маркера к общему числу пикселей в изображении, выраженному в %. Оценку уровня экспрессии молекул межклеточной адгезии опухолевыми клетками и площади иммунопозитивных опухолевых клеток рассчитывали раздельно в основном клеточном массиве аденокарциномы эндометрия и в зоне её инвазии в миометрий.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакета «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., лицензия №AXXR712D833214FAN5). Вычисляли среднее значение (M), среднее квадратическое отклонение (σ), стандартную ошибку репрезентативности среднего значения (m), рассчитывали 95% доверительный интервал среднего значения. Корреляционную связь определяли с расчетом коэффициента Пирсона (для непараметрических данных). Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Патогистологические исследования показали неоднородность гистоархитектоники эндометриальной аденокарциномы у больных. Наиболее часто наблюдался

морфологический паттерн – большое количество тесно расположенных, атипичных железистых и железисто-папиллярных структур, состоящих из простого или псевдомногослойного призматического эпителия с осью перпендикулярной базальной мембране и вытянутыми в том же направлении эллипсоидными гиперхромными ядрами. В опухолевых железах прослеживались клеточные «подушки» с инвазией опухолевых клеток через базальную мембрану в окружающую строму по типу морул, а также участки опухоли солидного строения. В 10% наблюдений определяли эндометриальную аденокарциному с плоскоклеточной дифференцировкой. В зоне инвазии эндометриальной аденокарциномы в миометрий определялись опухолевые железы преимущественно вытянутой овальной формы с тонкими прослойками соединительной ткани между ними или солидные пласты атипичного эпителия, тесно связанные с эндометриальными опухолевыми железами.

По результатам ИГХ исследований установлено, что в норме в пролиферативную фазу цикла в эндометрии наблюдалась выраженная мембранная экспрессия E-кадгерина ($116,51 \pm 8,5$ УЕОП) в 100% клеток железистого и покровного эпителия. В пролиферативную фазу цикла отмечен высокий уровень мембранно-цитоплазматической экспрессии β -катенина всеми клетками железистого и покровного эпителия эндометрия ($159,7815 \pm 3,57$ УЕОП), а также умеренный уровень его экспрессии фибробластами стромы ($55,2285 \pm 5,28$ УЕОП) (табл. 1).

Согласно данным иммуногистохимического анализа, экспрессия E-кадгерина клетками инвазивной эндометриальной аденокарциномы эндометрия выявлена у 95% больных раком эндометрия: в 55% наблюдений определяли только мембранную экспрессию E-кадгерина, в 40% – патологическую мембранно-цитоплазматическую экспрессию этого маркера клетками новообразования. Экспрессию E-кадгерина в аденокарциноме эндометрия обнаружили также A.R.H. Ahmed, E.M.S. Muhammad [1] у 92,6% больных женщин. У обследованных нами больных был умеренный уровень экспрессии E-кадгерина опухолевыми клетками ($52,23 \pm 8,59$ УЕОП) (табл. 1), который был более чем в 2 раза меньшим, чем в нормальном пролиферативном эндометрии ($p < 0,05$). E-кадгерин-позитивные клетки занимали в аденокарциноме в 5 раз меньшую площадь, чем в нормальном пролиферативном эндометрии, составлявшую в опухоли $20,58\% \pm 3,3\%$ и 100% – в пролиферативном эндометрии ($p < 0,05$). При сравнительном анализе уровней экспрессии этого маркера в центре опухоли и в зоне ее инвазии в миометрий

Таблица 1

Уровень экспрессии молекул клеточной адгезии E-кадгерина и β -катенина клетками инвазивной эндометриальной аденокарциномы эндометрия и клетками пролиферативного эндометрия

	Уровень экспрессии E-кадгерина (УЕОП)		Уровень экспрессии β -катенина (УЕОП)	
	Инвазивная аденокарцинома	Эндометрий фазы пролиферации	Инвазивная аденокарцинома	Эндометрий фазы пролиферации
Железистый компартмент	$52,23 \pm 8,59$	$116,51 \pm 8,5$	$107,72 \pm 9,73$	$159,7815 \pm 3,57$
Стромальный компартмент	–	–	$10,27 \pm 1,77$	$55,2285 \pm 5,28$
p	<0,05		<0,05	

Таблица 2

Уровни экспрессии молекул клеточной адгезии E-кадгерина и β -катенина клетками эндометриальной аденокарциномы эндометрия в центральном клеточном массиве опухоли и в зоне её инвазии в миометрий

Зона экспрессии	Уровень экспрессии E-кадгерина		Уровень экспрессии β -катенина	
	Центральный клеточный массив опухоли	Зона инвазии опухоли в миометрий	Центральный клеточный массив опухоли	Зона инвазии опухоли в миометрий
Уровень экспрессии (УЕОП)	48,74±8,17	55,71±8,01	106,80±9,53	108,65±10,57
p	>0,05		>0,05	

(рис. 1, 2, цв. вкладка 3) установлено, что различия между низким уровнем E-кадгерина в центральном клеточном массиве аденокарциномы эндометрия (48,74±8,17 УЕОП) и умеренным уровнем экспрессии этого маркера в зоне инвазии опухоли в миометрий (55,71±8,01 УЕОП) статистически не достоверны ($p>0,05$) (табл. 2).

Статистически значимых различий между площадью E-кадгерин-иммунопозитивных опухолевых клеток в центральном клеточном массиве аденокарциномы и в зоне её инвазии в миометрий (18,25±3,35% и 22,51±3,30% соответственно) также не обнаружено ($p>0,05$) (табл. 3).

По данным P.W.Schlosshauer, L.H.Ellenson, R.A.Soslow [5], снижение интенсивности мембранного окрашивания E-кадгерина (по сравнению с нормальным пролиферативным эндометрием) патологическая экспрессия этого маркера в цитоплазме или полное отсутствие ИГХ реакции свидетельствуют об ослаблении межклеточной адгезии и усилении способности опухолевых клеток к инвазии и метастазированию.

Иммуногистохимический анализ экспрессии β -катенина показал: опухолевые клетки инвазивной эндометриальной аденокарциномы эндометрия были иммунопозитивными у всех больных. При этом нормальную мембранно-цитоплазматическую локализацию β -катенина установили в 90% исследованных аденокарцином (рис. 4, цв. вкладка 3), а накопление β -катенина в ядрах опухолевых клеток выявлено у 10% больных эндометриальной аденокарциномой эндометрия с плоскоклеточной дифференцировкой (рис. 5, цв. вкладка 3). Наши результаты отличались от данных A.D. Stănescu, I. Nistor, A.G. Potecă [8], обнаруживших положительную иммуногистохимическую реакцию на β -катенин только в 38% случаев аденокарцином эндометрия. В клетках опухоли мы наблюдали высокий уровень экспрессии β -катенина (107,72±9,73 УЕОП), тем не менее

он был статистически достоверно в 1,5 раза ниже, чем в пролиферативном эндометрии (159,7815±3,57 УЕОП) ($p<0,05$). В отличие от эндометрия фазы пролиферации, в клетках стромы которого регистрировали умеренный уровень экспрессии β -катенина (55,2285±5,28 УЕОП), в инвазивных аденокарциномах эндометрия уровень экспрессии данного маркера в клетках стромы опухоли был очень низким (10,27±1,77 УЕОП) и оценивался как отрицательный. Площадь β -катенин-иммунопозитивных клеток в аденокарциноме составляла 42,24±3,84% общей площади среза опухолевой ткани и была более чем в 2 раза меньшей по сравнению с пролиферативным эндометрием, в котором β -катенин-иммунопозитивные клетки занимали 100% площади среза эндометрия. Сравнительный анализ показал: различия между высокими уровнями иммуногистохимической экспрессии β -катенина в центре опухоли и в зоне её инвазии в миометрий (106,80±9,53 и 108,65±10,57 УЕОП соответственно) (рис. 6, цв. вкладка 3) статистически не достоверны ($p>0,05$). Не выявлено статистически значимых отличий в площади β -катенин-позитивных клеток в центре опухоли (41,88±3,74%) и в зоне инвазии новообразования в миометрий (42,61±4,14%) ($p>0,05$).

Сообщалось [9, 10], что патологические паттерны экспрессии β -катенина могут быть связаны с мутациями в 3 экзоне его гена CTNNB1, которые характерны для ранних стадий развития эндометриальных аденокарцином эндометрия и встречаются в 14%–44% случаев. Данные мутации ведут к стабилизации белка β -катенина, его накоплению в цитоплазме с последующей транслокацией в ядро клетки. Аналогично с аденокарциномой толстого кишечника увеличенные уровни β -катенина, вызванные мутациями в CTNNB1 или APC, ведут к активации Wnt/ β -катенин/LEF1-внутриклеточного сигнального пути, который запускает экспрессию ряда генов (c-myc, cyclin D1, c-jun, fra-1), способствующих неконтролируе-

Таблица 3

Площадь E-кадгерин- и β -катенин-иммунопозитивных клеток эндометриальной аденокарциномы эндометрия в центральном клеточном массиве опухоли и в зоне её инвазии в миометрий

Зона экспрессии	Площадь клеток опухоли, иммунопозитивных на E-кадгерин		Площадь клеток опухоли, иммунопозитивных на β -катенин	
	Центральный клеточный массив опухоли	Зона инвазии опухоли в миометрий	Центральный клеточный массив опухоли	Зона инвазии опухоли в миометрий
Площадь иммунопозитивных клеток в опухоли (в % от общей площади опухолевых клеток)	18,25±3,35	22,51±3,30	41,88±3,74	42,61±4,14
p	>0,05		>0,05	

тому митотическому делению опухолевых клеток. Более того, β -катенин может регулировать экспрессию матриксной металлопротеиназы 7, способствуя созданию микроокружения, которое необходимо для инициации и поддержания инвазивного роста опухоли, а также ее метастазирования.

Корреляционный анализ показал: у больных инвазивной эндометриальной аденокарциномой эндометрия определялась прямая выраженная корреляционная связь между интенсивностью экспрессии E-кадгерина и β -катенина опухолевыми клетками (коэффициент Пирсона $r=+0,73$). Это свидетельствует, что взаимосвязанный процесс утраты экспрессии E-кадгерина и накопления β -катенина опухолевыми клетками способствует быстрому инвазивному росту эндометриальной аденокарциномы матки.

По данным микроскопии, в исследованных нами материалах 55% эндометриальных аденокарцином имели высокую степень дифференцировки (G1), умереннодифференцированные (G2) аденокарциномы составили 30%, остальные 15% опухолей – низкодифференцированные аденокарциномы (G3). Корреляционный анализ, проведенный в нашем исследовании, показал, что между интенсивностью экспрессии E-кадгерина опухолевыми клетками и степенью дифференцировки аденокарциномы эндометрия наблюдалась обратная корреляционная связь умеренной силы (коэффициент Пирсона $r=-0,67$) (сравни рис. 1, 2 и 3, цв. вкладка 3). Слабые обратные корреляционные связи прослеживали между интенсивностью экспрессии β -катенина и степенью дифференцировки опухоли ($r=-0,32$), между интенсивностью экспрессии β -катенина аденокарциномой и стадией развития первичной опухоли по системе TNM ($r=-0,36$); между интенсивностью экспрессии E-кадгерина клетками опухоли и стадией развития первичной опухоли по системе TNM ($r=-0,45$).

Выводы

1. Экспрессия E-кадгерина имеет место в 95% инвазивных эндометриальных аденокарцином эндометрия, а экспрессия β -катенина – в 100% эндометриальных

аденокарцином матки. Мембранно-цитоплазматическая экспрессия E-кадгерина отмечается в 40% опухолей, а ядерная экспрессия β -катенина – в 10% эндометриальных аденокарцином матки с плоскоклеточной дифференцировкой.

2. В клетках инвазивной эндометриальной аденокарциномы матки определен умеренный уровень экспрессии E-кадгерина ($52,23 \pm 8,59$ УЕОП) и высокий уровень экспрессии β -катенина ($107,72 \pm 9,73$ УЕОП). Уровни экспрессии этих молекул клеточной адгезии в инвазивной аденокарциноме матки в 2 и 5 раз соответственно статистически достоверно ниже, чем в нормальном пролиферативном эндометрии, в котором уровень экспрессии E-кадгерина составлял $116,51 \pm 8,5$ УЕОП, а β -катенина – $159,7815 \pm 3,57$ УЕОП.

3. В инвазивной эндометриальной аденокарциноме матки E-кадгерин-иммунопозитивные клетки занимают $20,58\% \pm 3,3\%$ общей площади среза опухолевой ткани, а β -катенин-иммунопозитивные – $42,61 \pm 4,14\%$ площади среза опухоли, что статистически достоверно меньше, чем в нормальном пролиферативном эндометрии, в котором экспрессию этих молекул определяли в 100% клеток эндометриальных желез.

4. Различия между низким уровнем E-кадгерина в центре эндометриальной аденокарциномы эндометрия и умеренным уровнем экспрессии этого маркера в зоне ее инвазии в миометрий, равно как и различия между высокими уровнями экспрессии β -катенина в этих зонах эндометриальной аденокарциномы статистически не достоверны.

5. Корреляционный анализ, проведенный нами, указывает на наличие прямой сильной корреляционной связи между уровнем экспрессии E-кадгерина и β -катенина клетками инвазивной эндометриальной аденокарциномы матки (коэффициент Пирсона $r=+0,73$). Прослеживалась обратная корреляционная связь умеренной силы между интенсивностью экспрессии E-кадгерина опухолевыми клетками и степенью дифференцировки опухоли (коэффициент Пирсона $r=-0,67$).

Список литературы

- Ahmed A.R. E-cadherin and CD10 expression in atypical hyperplastic and malignant endometrial lesions / A.R. Ahmed, E.M. Muhammad // Journal of the Egyptian National Cancer Institute. – 2014 – Vol. 26(4). – P. 211–217.
- Cancer statistics / A. Jemal, R. Siegel, J. Xu, E. Ward // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2010. – Vol. 60. – P. 277–300.
- Engelsen I.B. Biologic markers in endometrial cancer treatment / I.B.Engelsen, L.A. Akhlen, H.B. Salvesen // APMIS. – 2009. – Vol. 117. – P. 693–707.
- Chetty R. Nuclear E-cadherin immunoreactivity: from biology to potential applications in diagnostic pathology / R. Chetty, S. Serra // Advances in anatomical pathology. – 2008. – Vol. 15. – P. 234–240.
- Schlosshauer P.W. β -Catenin and E-Cadherin expression patterns in high-grade endometrial carcinoma: are associated with histological subtype / P.W. Schlosshauer, L.H. Ellenson, R.A. Soslow // Mod Pathol. – 2002. – Vol. 15. – P. 1032–1037.
- Dabbs D.J. Diagnostic Immunohistochemistry / D.J. Dabbs. – 3rd ed. – New York : Ch. Livingstone, 2010. – 941 p.
- Rasband W.S. Image J, U. S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA [Electronic resource] / W.S. Rasband. – Access mode: <http://imagej.nih.gov/ij/>, 1997–2012.
- Prognostic biomarkers in endometrial adenocarcinoma / A.D. Stănescu, I. Nistor, A.G. Potecă, et al. // Romanian Journal of Morphology and Embriology. – 2014. – Vol. 55(4). – P. 1339–44.
- Hecht J.L. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis / J.L. Hecht, G.L. Mutter // Journal of Clinical Oncology. – 2006. – Vol. 24(29). – P. 4783–4791.
- Samarthai N. Molecular profiling of endometrial malignancies / N. Samarthai, K. Hall, I.T. Yeh // Obstetrics and Gynecology International. – 2010 – Access mode: <http://dx.doi.org/10.1155/2010/162363>.

References

1. Ahmed, A. R., & Muhammad E. M. (2014) E-cadherin and CD10 expression in atypical hyperplastic and malignant endometrial lesions. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, 26(4), 211–217. doi: 10.1016/j.jnci.2014.08.002.
2. Jemal, A., Siegel, R., Xu, J., & Ward, E. (2010) Cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 60, 277–300.
3. Engelsen, I. B., Akslen, L. A., Salvesen, H. B. (2009) Biologic markers in endometrial cancer treatment. *APMIS*, 117, 693–707. doi: 10.1111/j.1600-0463.2009.02467.x.
4. Chetty, R., & Serra, S. (2008) Nuclear E-cadherin immunorexpression: from biology to potential applications in diagnostic pathology. *Advances in anatomical pathology*, 15, 234–240. doi: 10.1097/PAP.0b013e31817bf566.
5. Schlosshauer, P. W., Ellenson, L. H., & Soslow, R. A. (2002) β -Catenin and E-Cadherin expression patterns in high-grade endometrial carcinoma: are associated with histological subtype. *Mod Pathol*, 15, 1032–1037.
6. Dabbs, D. J. (2010) *Diagnostic Immunohistochemistry*. New York: Ch. Livingstone.
7. Rasband, W. S. Image J, U. S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA Retrieved from <http://imagej.nih.gov/ij/>, 1997–2012.
8. Stănescu, A. D., Nistor, I., Potecă, A. G., Dițescu, D., & Comănescu, M. (2014) Prognostic biomarkers in endometrial adenocarcinoma. *Romanian Journal of Morphology and Embriology*, 55(4), 1339-44.
9. Hecht, J. L., & Mutter, G. L. (2006) Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *Journal of Clinical Oncology*, 24(29), 4783–4791. doi: 10.1200/JCO.2006.06.7173.
10. Samarthai, N., Hall, K., & Yeh, I. T. (2010) Molecular profiling of endometrial malignancies. *Obstetrics and Gynecology International*. <http://dx.doi.org/10.1155/2010/162363>.

Сведения об авторах:

Туманский В.А., д. мед. н., профессор, зав. каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, директор Института клинической патологии человека, E-mail: tumanskiy@zsmu.zp.ua.

Чепец А.В., аспирант каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет.

Відомості про авторів:

Туманський В.О., д. мед. н., професор, зав. каф. патологічної анатомії та судової медицини, Запорізький державний медичний університет, директор Інституту клінічної патології людини, E-mail: tumanskiy@zsmu.zp.ua.

Чепець О.В., аспірант каф. патологічної анатомії та судової медицини, Запорізький державний медичний університет.

Information about authors:

Tumanskiy V.A., M.D., D.M., Professor, Head of the Department of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical University. E-mail: tumanskiy@zsmu.zp.ua.

Chepets A.V., Postgraduate Student of the Department of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 05.05.2015 р.

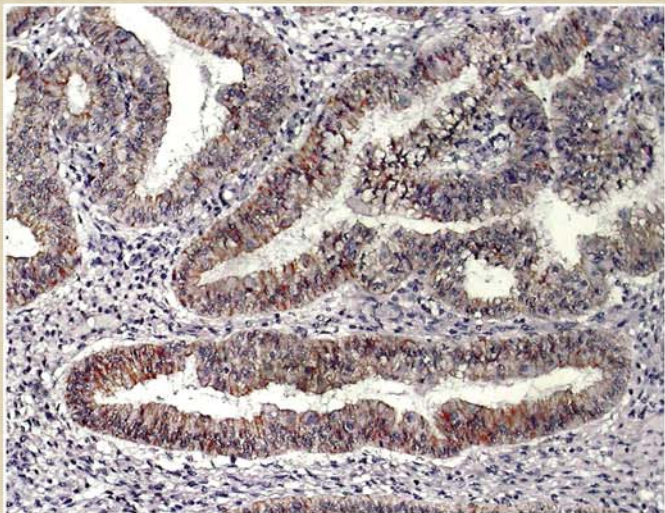


Рис. 1. Мембранно-цитоплазматическая экспрессия Е-кадгерина в центре эндометриоидной аденокарциномы. Ув. х400.

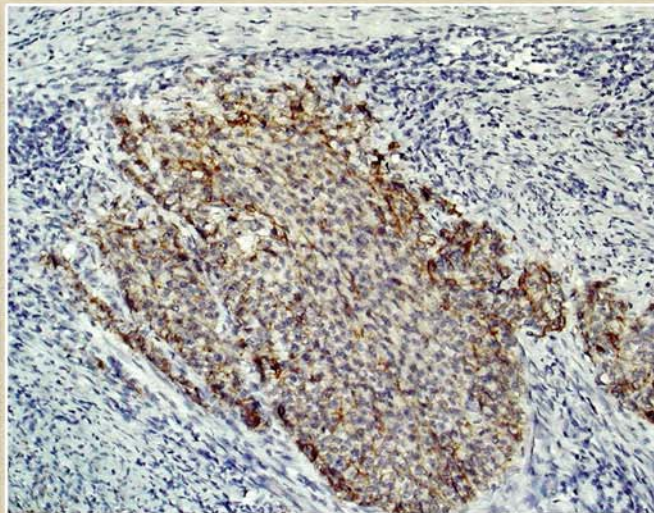


Рис. 2. Мембранно-цитоплазматическая экспрессия Е-кадгерина в зоне инвазии умеренно дифференцированной эндометриоидной аденокарциномы в миометрий. Ув. х400.

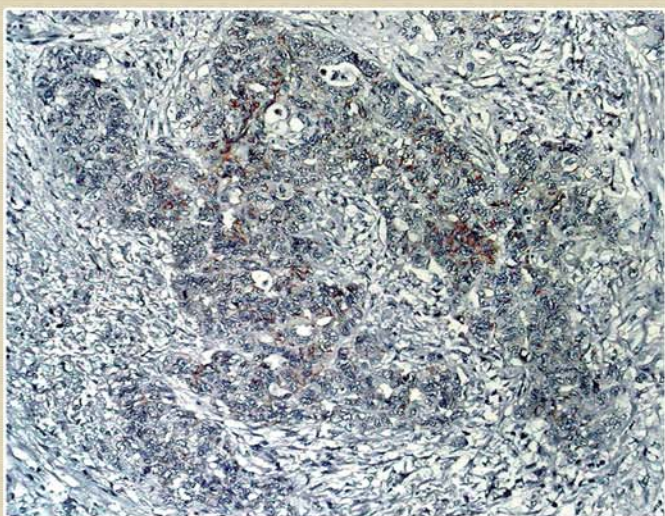


Рис. 3. Очень низкая экспрессия Е-кадгерина в зоне инвазии низкодифференцированной эндометриоидной аденокарциномы в миометрий. Ув. х400.

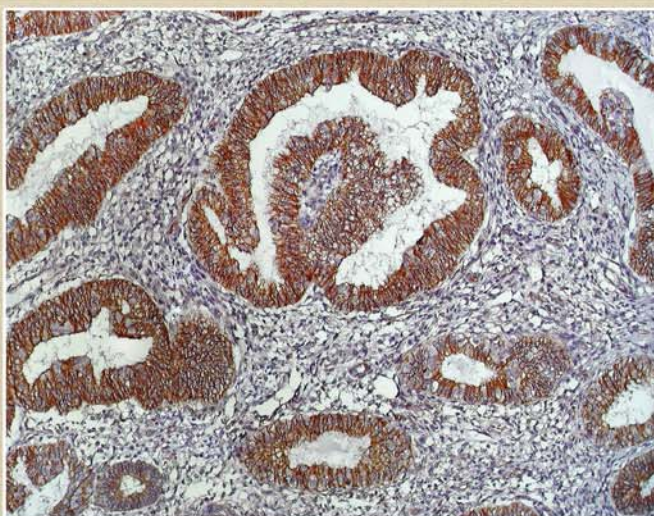


Рис. 4. Мембранно-цитоплазматическая экспрессия β -катенина в центре эндометриоидной аденокарциномы. Ув. х400.

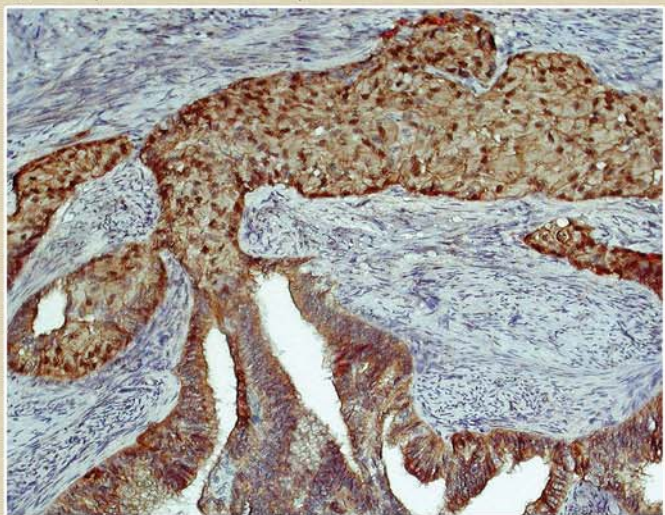


Рис. 5. Мембранная и ядерная экспрессии β -катенина в эндометриоидной аденокарциноме с плоскоклеточной дифференцировкой. Ув. х400.

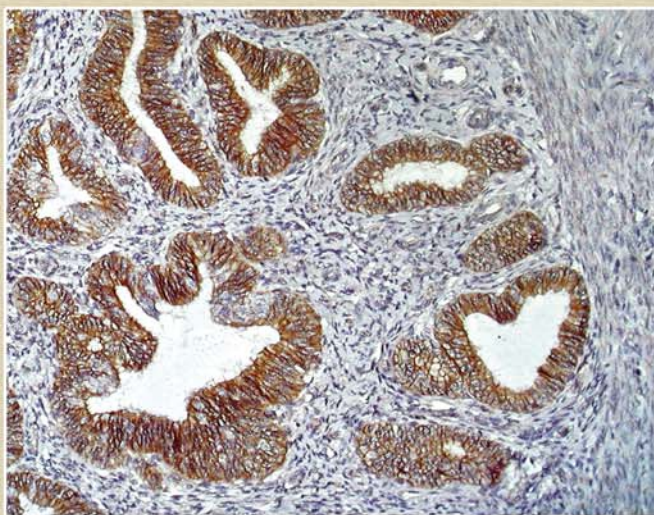


Рис. 6. Мембранно-цитоплазматическая экспрессия β -катенина в зоне инвазии дифференцированной эндометриоидной аденокарциномы в миометрий. Ув. х400.

(Рис. 1–6 к статье В. А. Туманского, А. В. Чепца «Имуногистохимическая характеристика экспрессии молекул клеточной адгезии Е-кадгерина и β -катенина в инвазивной эндометриоидной аденокарциноме матки», с. 75–80)