



ЭКСПРЕССИЯ E- И N-КАДГЕРИНОВ В ОПУХОЛИ ПРИ ЛЮМИНАЛЬНОМ ПЕРВИЧНО-ОПЕРАБЕЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ БЕЗ ГИПЕРЭКСПРЕССИИ HER2/NEU У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР

В.В.Токмаков, Е.П.Ульянова*, Ю.С.Шатова, А.Б.Сагакянц, Н.М.Мащенко, И.А.Новикова, Е.М.Непомнящая, О.Г.Шульгина

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,
344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, 14-линия, д. 63

Резюме

Цель исследования. Оценить прогностическую роль уровня экспрессии E- и N-кадгерина в опухолевой ткани у пациенток с первично-операбельным люминальным раком молочной железы без гиперэкспрессии Her2/neu в постменопаузе для включения в панель комплексной оценки биологических показателей в опухоли при определении прогноза данного заболевания.

Пациенты и методы. Материалом послужила выборка из 120 пациенток, которые были поделены на две группы: с Люминальным А и Люминальным В подтипами. Для оценки прогностического значения E- и N-кадгерина у пациенток обеих групп были проанализированы уровень экспрессии и корреляционная связь с помощью U-критерия Манна-Уитни и критерия корреляции Спирмена; общая выживаемость до прогрессирования и опухоль-специфическая при различных значениях изучаемых биомаркеров — методом Каплана-Мейера.

Результаты. Различия в среднем уровне экспрессии в ходе исследования оказались статистически не значимы ($p>0,05$). При определении E-кадгерина разница наблюдалась в 2 раза выше в Люминальном А — $55,4\pm 5,2$ — по сравнению с Люминальным В — $28,1\pm 4,9$, N-кадгерина — в 1,3 раза ниже в Люминальном А — $12,8\pm 5,3$ — по сравнению с Люминальным В — $17,06\pm 5,4$. В группе с Люминальным В прослеживалась тенденция к потере E-кадгерина и усилению экспрессии N-кадгерина, которая часто связана с плохим прогнозом. Однако, корреляционная связь между данными маркерами также была статистически не значима ($p>0,05$).

Заключение. Таким образом, несмотря на различия в уровне экспрессии E- и N-кадгерина в исследуемых группах, данные маркеры не показали своей прогностической значимости и поэтому не были включены в панель для комплексной оценки биологических показателей в опухоли при определении прогноза заболевания люминального В РМЖ без гиперэкспрессии Her2/neu в постменопаузе.

Ключевые слова:

рак молочной железы, Люминальный В подтип, ИГХ-маркеры, средний уровень экспрессии, прогноз, выживаемость.

Оформление ссылки для цитирования статьи

Токмаков В.В., Ульянова Е.П., Шатова Ю.С., Сагакянц А.Б., Мащенко Н.М., Новикова И.А., Непомнящая Е.М., Шульгина О.Г. Экспрессия E- и N-кадгерина в опухоли при люминальном первично-операбельном раке молочной железы без гиперэкспрессии Her2/neu у женщин в постменопаузе как прогностический фактор. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(4): 10-18. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-1>

Для корреспонденции

Ульянова Елена Петровна — научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, 14-линия, д. 63

E-mail: uljanova_elena@lenta.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5226-0152>

SPIN: 1243-9475, AuthorID: 759154

Scopus Author ID: 57203357998

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 18.06.2020, Рецензия (1) 20.08.2020, Рецензия (2) 09.10.2020, Принята к печати 21.12.2020

EXPRESSION OF E- AND N-CADHERINS IN TUMOR IN LUMINAL, PRIMARY OPERABLE BREAST CANCER WITHOUT HER2/NEU OVEREXPRESSION IN POSTMENOPAUSAL WOMEN AS A PROGNOSTIC FACTOR

V.V.Tokmakov, E.P.Ulianova*, Yu.S.Shatova, A.B.Sagakyants, N.M.Mashchenko, I.A.Novikova, E.M.Nepomnyashchaya, O.G.Shulgina

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia,
63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. Evaluation of the expression of E- and N-cadherins in tumor tissues in postmenopausal patients with primary operable luminal breast cancer (BC) without Her2/neu overexpression for inclusion in the panel of a comprehensive assessment of tumor biological parameters for the disease prognosis.

Patients and methods. The study included 120 patients divided into two groups: patients with luminal A and luminal B subtypes. To evaluate the prognostic significance of E- and N-cadherins in both groups of patients, we analyzed expression levels and correlation using the Mann-Whitney U-test and Spearman correlation criterion; overall survival, progression-free and tumor-specific one, at various values of the studied biomarkers — by the Kaplan-Meier method.

Results. The differences in the mean expression levels were not statistically significant ($p>0,05$). E-cadherin was twice higher in luminal A BC (55.4 ± 5.2) compared to luminal B BC (28.1 ± 4.9), N-cadherin in luminal A BC (12.8 ± 5.3) was 1.3 times lower than in luminal B BC (17.06 ± 5.4). Patients with luminal B BC demonstrated a tendency to the loss of E-cadherin and increased expression of N-cadherin, which is often associated with poor prognosis. However, the correlation between these markers was not statistically significant ($p>0,05$).

Conclusions. Thus, despite the differences in levels of E- and N-cadherin expression, these markers did not show their prognostic significance, and therefore, they were not included in the panel for a comprehensive assessment of tumor biological parameters when determining the prognosis of luminal breast cancer without Her2/neu overexpression in postmenopausal women.

Keywords:

breast cancer, luminal B subtype, IHC markers, average expression level, prognosis, survival.

For citation

Tokmakov V.V., Ulianova E.P., Shatova Yu.S., Sagakyants A.B., Mashchenko N.M., Novikova I.A., Nepomnyashchaya E.M., Shulgina O.G. Expression of E- and N-cadherins in tumor in luminal, primary operable breast cancer without Her2/neu overexpression in postmenopausal women as a prognostic factor. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(4): 10-18. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-1>

For correspondence

Elena P. Ulianova – researcher of the tumor immunophenotyping laboratory National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-don, Russian Federation.

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

E-mail: uljanova_elena@lenta.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5226-0152>

SPIN: 1243-9475, AuthorID: 759154

Scopus Author ID: 57203357998

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 18.06.2020, Review (1) 20.08.2020, Review (2) 09.10.2020, Accepted 21.12.2020

Для определения прогноза и, как следствие, оптимизации тактики лечения женщин, страдающих раком молочной железы (РМЖ), все чаще и шире обсуждается возможность внедрения в клиническую практику наряду со стандартными биологическими характеристиками опухоли новых биомаркеров [1, 2]. Одними из таких потенциальных биомаркеров могут быть E- и N-кадгерин. Кадгерин является трансмембранным белком, первоначально определенными как молекулы клеточной адгезии, суперсемейство которых насчитывает на сегодняшний день более чем 100 различных протеинов [3]. Классические белки кадгерина, участвующие в кальций-зависимой клеточной адгезии у млекопитающих, такие как E-кадгерин (CDH1), играют ключевую роль в поведении эпителиальных клеток и препятствуют развитию раковых опухолей [4]. E-кадгерин экспрессируется в различных тканях, обеспечивая межклеточный контакт на базально-боковых поверхностях, и является характерным признаком для клеток эпителия [5]. Снижение уровня экспрессии E-кадгерина в тканях способствует клеточной пролиферации, инвазии и прогрессированию рака [6, 7]. Уменьшение экспрессии молекул адгезии (таких как E-кадгерин) происходит при эпителиально-мезенхимальном переходе во время онкогенеза, что, в свою очередь, способствует возможности миграции и инвазии клеток, а также развитию резистентности их к апоптозу [8]. Эпителиально-мезенхимальный переход характеризуется снижением уровня эпителиальных маркеров (таких, как E-кадгерин) и повышением уровня мезенхимальных маркеров (например, N-кадгерина) [9]. Снижение уровня E-кадгерина практически всегда наблюдается при дольковом РМЖ, что может быть использовано в дифференциальной диагностике дольковых и протоковых карцином [10]. Уровень экспрессии

E-кадгерина может различаться в зависимости от степени злокачественности и молекулярно-биологического подтипа РМЖ [11]. N-кадгерин (нейрональный кадгерин или CDH2) также, как и E-кадгерин относится к первому типу кадгеринов и участвует в механизме нейронального распознавания [12]. N-кадгерин играет важную роль в процессе эпителиально-мезенхимального перехода как при нормальном морфогенезе железистой ткани молочной железы, так и при канцерогенезе [13]. Повышенный уровень N-кадгерина также связан с агрессивностью опухоли и её высоким метастатическим потенциалом [14]. Увеличение экспрессии N-кадгерина способствует адгезии со стромальными клетками и последующей инвазии опухолевых клеток в строму, стимулируя процессы клеточной миграции и метастазирования [15].

Цель исследования: оценить прогностическую роль уровня экспрессии E- и N-кадгерина в опухолевой ткани у пациенток с первично — операбельным люминальным раком молочной железы без гиперэкспрессии Her2/neu в постменопаузе для включения в панель комплексной оценки биологических показателей в опухоли при определении прогноза данного заболевания.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Материалом для настоящего исследования послужила выборка из 120 случаев первично-операбельного (T2N0M0) люминального рака молочной железы без гиперэкспрессии Her2/neu РМЖ у женщин в постменопаузе, наблюдавшихся в клинике РНИОИ. Медиана наблюдения составила 48 месяцев. Средний возраст пациенток составил 74,03 года с диапазоном от 49 до 89 лет. Гистологический тип опухоли у всех женщин был представлен инвазивной неспецифической карциномой. Все пациентки

Таблица 1. Распределение экспрессии E-кадгерин и N-кадгерин в исследуемых группах
Table 1. Distribution of E-cadherin and N-cadherin expression among the study groups

Экспрессия / Expression	Группа больных / Patients' groups			
	Люминальный А / Luminal A.		Люминальный В / Luminal B.	
	I (n=60)		II (n=60)	
	абс. ч. / abs. n.	%	абс. ч. / abs. n.	%
E-кадгерин + / E-cadherin +	42	70	24	40
E-кадгерин - / E-cadherin -	18	30	36	60
Средний уровень экспрессии / The expression level on average	55,4±5,2		28,1±4,9	
N-кадгерин + / N-cadherin +	12	20	27	45
N-кадгерин - / N-cadherin -	48	80	33	55
Средний уровень экспрессии / The expression level on average	12,8±5,3		17,06±5,4	

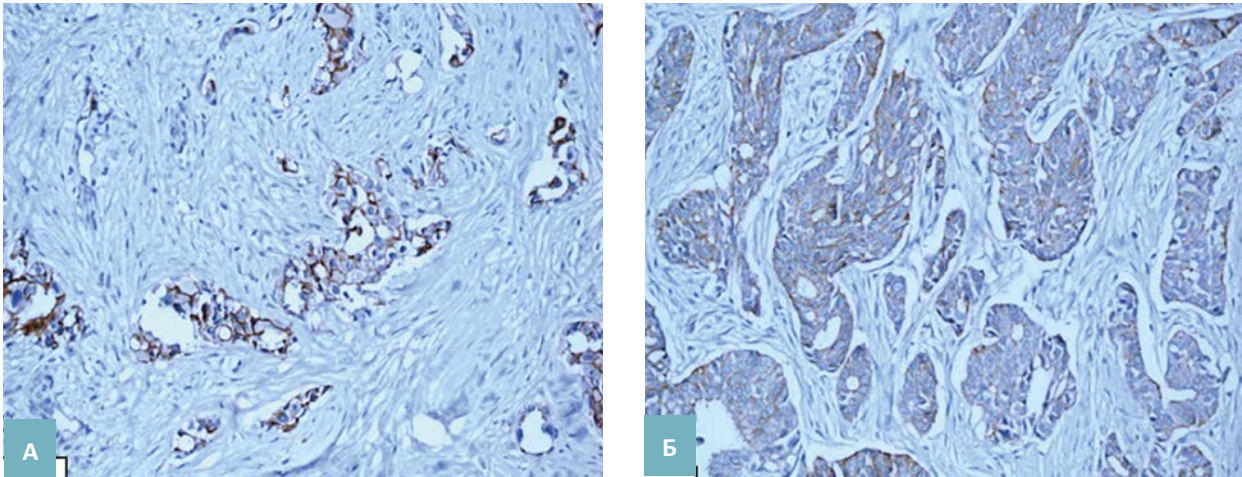


Рис. 1. А – Больная Н. Люминальный подтип А РМЖ. Отрицательная экспрессия E-кадгерина. Ув. X200.
Б – Больная Д. Люминальный подтип В РМЖ. Положительная экспрессия E-кадгерина. Ув. X200.

A – Patient N. Luminal subtype A of BC. Negative expression of E-cadherin. Magnification X200.
B – Patient D. Luminal subtype B of BC. Positive expression of E-cadherin. Magnification X200.

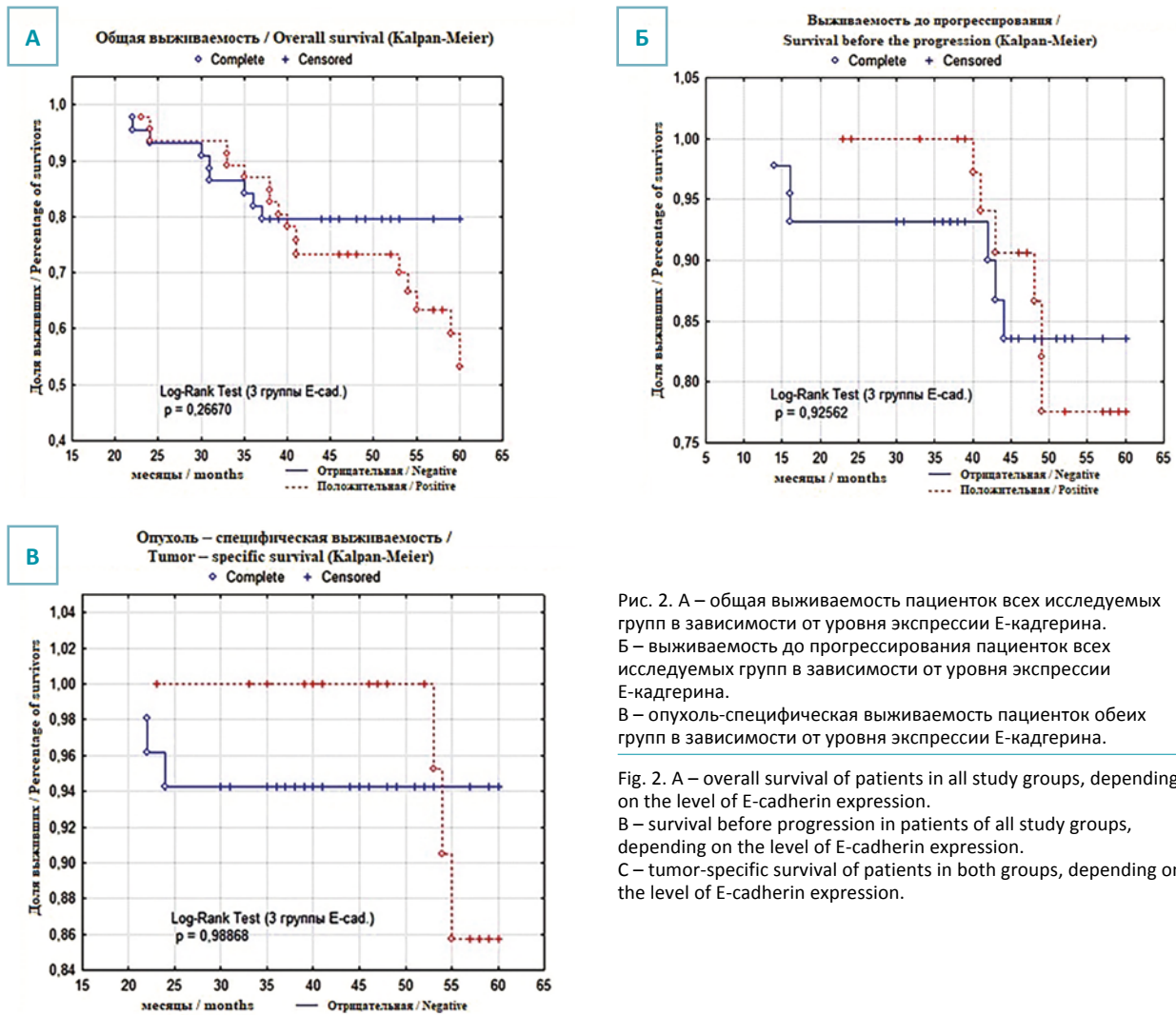


Рис. 2. А – общая выживаемость пациенток всех исследуемых групп в зависимости от уровня экспрессии E-кадгерина.
Б – выживаемость до прогрессирования пациенток всех исследуемых групп в зависимости от уровня экспрессии E-кадгерина.
В – опухоль-специфическая выживаемость пациенток обеих групп в зависимости от уровня экспрессии E-кадгерина.

Fig. 2. A – overall survival of patients in all study groups, depending on the level of E-cadherin expression.
B – survival before progression in patients of all study groups, depending on the level of E-cadherin expression.
C – tumor-specific survival of patients in both groups, depending on the level of E-cadherin expression.

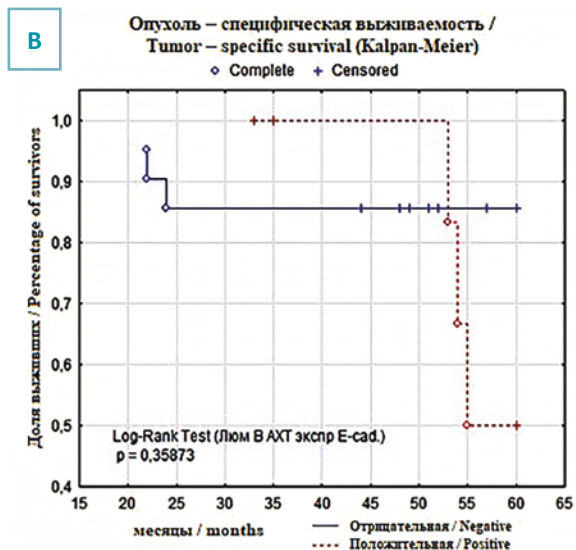
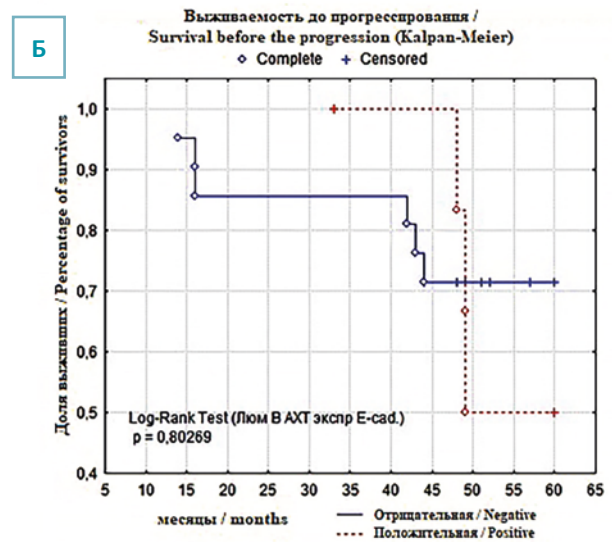
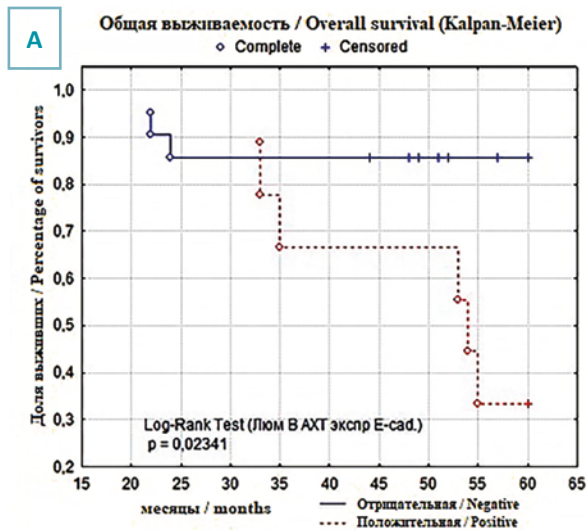


Рис. 3. Выживаемость больных люминальным В РМЖ в зависимости от уровня экспрессии E-кадгерина:

А – общая выживаемость ($p=0,02341$).
 Б – выживаемость до прогрессирования ($p=0,80269$).
 В – опухоль-специфическая выживаемость ($p=0,35873$).

Fig. 3. Survival of patients with luminal B subtype of BC depending on the level of E-cadherin expression:

A – overall survival ($p=0.02341$).
 B – survival before progression ($p=0.80269$).
 C – tumor-specific survival ($p=0.35873$).

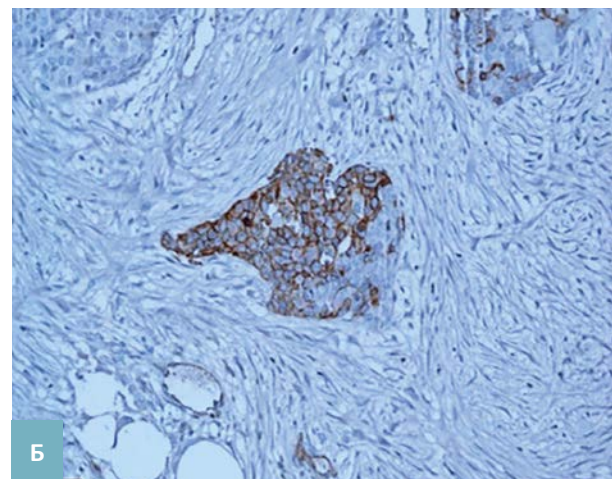
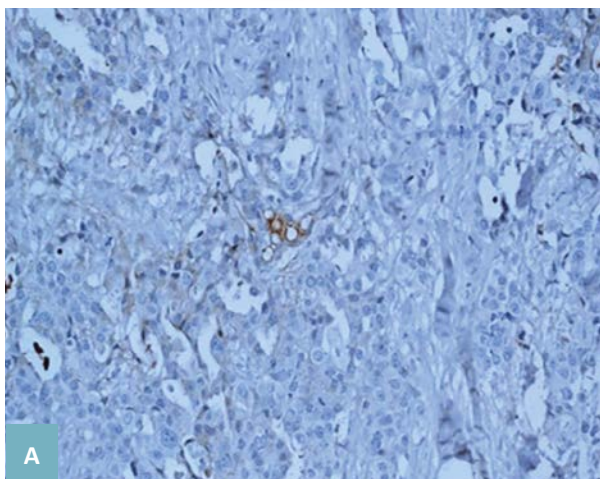


Рис. 4. А – пациентка О. Люминальный подтип А РМЖ. Отрицательная экспрессия N-кадгерина. Ув. X200.
 Б – пациентка К. Люминальный подтип В РМЖ. Положительная экспрессия N-кадгерина. Ув. X 200.

Fig. 4. А – patient O. Luminal subtype A of BC. Negative expression N-cadherin. Magnification X200.
 B – patient K. Luminal subtype B of BC. Positive expression of N-cadherin. Magnification X200.

были разделены на 2 группы в зависимости от молекулярно-биологического подтипа опухоли, определенного иммуногистохимическим (ИГХ) методом на основании рекомендаций Панели экспертов St. Gallen (2013).

В 1 группу вошли женщины с люминальным А подтипом (ER+, PgR+, Her 2/neu-, Ki67 < 20%), 2 группу составили женщины с люминальным В подтипом РМЖ (ER+, PgR-низкий (< 20%), Her 2/neu-, Ki67 > 20%). Пациенткам 1 группы было выполнено радикальное оперативное лечение (радикальная модифицированная мастэктомия или органосохраняющие операции) и проводилась адъювантная гормонотерапия тамоксифеном 20 мг внутрь ежедневно в течение 5 лет. Пациенткам 2 группы после аналогичного оперативного пособия было проведено 6 курсов адъювантной полихимиотерапии по FAC схеме в стандартных терапевтических дозах. В дальнейшем женщинам 2 группы также была проведена адъювантная гормонотерапия в течение 5 лет препаратом «тамоксифен» 20 мг внутрь ежедневно. Помимо стандартной панели ИГХ маркеров у всех пациенток в опухолевой

ткани определяли уровень экспрессии E- и N-кадгеринов при помощи клонов EP700Y и SP90. Экспрессия E-кадгерина и N-кадгерина была полуколичественно проанализирована в соответствии с процентным соотношением клеток, демонстрирующих положительность мембраны: 0 (от 0 до 10%); 1+ (от 10 до 30%); 2+ (от 30 до 70%); 3+ (>70%). Экспрессия считалась положительной (E-кадгерин+ и N-кадгерин+), если оценка была ≥ 2 , а отрицательной (E-кадгерин- и N-кадгерин-), когда оценка была ≤ 1 . Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы STATISTICA 10,0 (StatSoftInc., США), применяли распределение по критерию χ^2 Пирсона и непараметрический критерий Манна-Уитни. Для оценки прогностического значения E- и N- кадгерина у пациенток обеих групп была проанализирована общая выживаемость, выживаемость до прогрессирования, а также опухоль-специфическая выживаемость при различных значениях изучаемых биомаркеров. Анализ выживаемости проводили методом Каплана-Мейера.

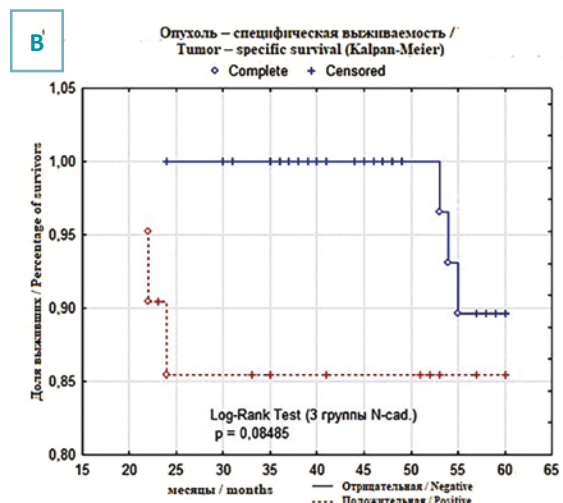
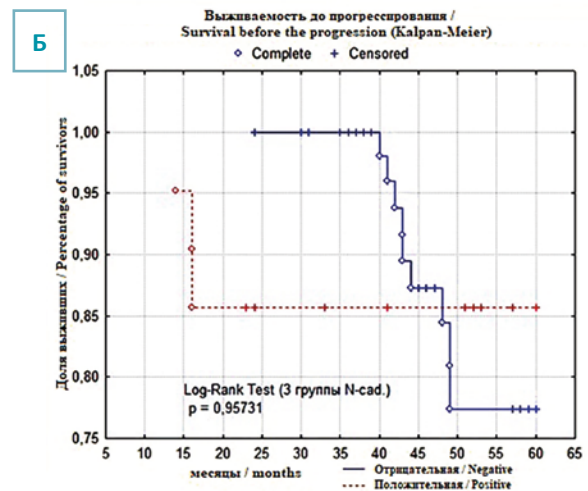
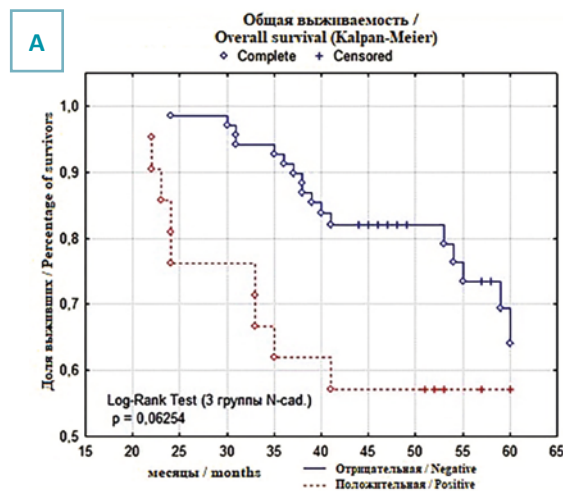


Рис. 5. Выживаемость пациенток обеих групп в зависимости от уровня экспрессии N-кадгерина: А – общая выживаемость ($p=0,06254$). Б – выживаемость до прогрессирования ($p=0,95731$). В – опухоль-специфическая ($p=0,08485$).

Fig. 5. Survival of patients in both groups depending on the level of N-cadherin expression: А – overall survival ($p=0.06254$). Б – survival before progression ($p=0.95731$). В – tumor-specific ($p=0.08485$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании окрашивание антителами к E-кадгерину наблюдалось в обеих группах либо на мембране опухолевых клеток, либо в виде диффузного окрашивания цитоплазмы, чаще при Люминальном А РМЖ (у 70% больных) ($p>0,05$). Данные приведены в таблице 1.

Среднее значение экспрессии E-кадгерина на мембране и в цитоплазме опухолевых клеток у больных Люминальным А РМЖ было выше по сравнению с экспрессией данного маркера в группе Люминального В РМЖ в 2 раза, но по критерию Манна-Уитни разница оказалась статистически незначимой ($p>0,05$) (таблица 1).

На рисунке 1 продемонстрированы различные варианты экспрессии E-кадгерина в опухолевой ткани пациенток изучаемых групп.

При анализе общей выживаемости, выживаемости до прогрессирования и опухоли-специфической выживаемости в зависимости от уровня экспрессии E-кадгерина в опухолевой ткани женщин обеих групп ни в одном из случаев достоверных различий не выявлено (рис. 2).

Общая выживаемость больных люминальным А РМЖ также не зависела от уровня E-кадгерина ($p=0,45531$). Анализ выживаемости до прогрессирования и опухоли-специфической выживаемости у пациенток I группы не проводился в связи с отсутствием прогрессирования РМЖ внутри I группы.

Что касается люминального В РМЖ, то различия были малозначимы. Несмотря на то, что достоверно худшие результаты общей выживаемости получены у больных с положительной экспрессией E-кадгерина (рис. 3), однако ни выживаемость до прогрессирования, ни опухоли-специфическая выживаемость в этой группе не зависела от уровня экспрессии E-кадгерина (рис. 3).

Таким образом, на нашем материале не было установлено достоверной прогностической значимости уровня экспрессии E-кадгерина. Полученные данные либо противоречат друг другу, либо не имеют достоверных различий.

Исследуя экспрессию N-кадгерина, были получены следующие результаты: максимальная экспрессия отмечалась у пациентов группы Люминального подтипа В,

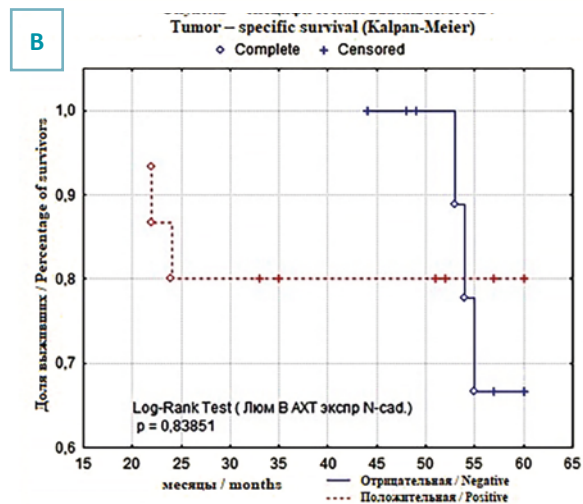
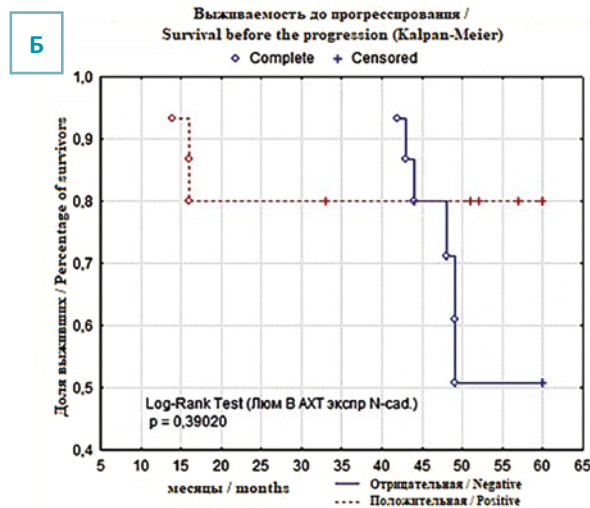
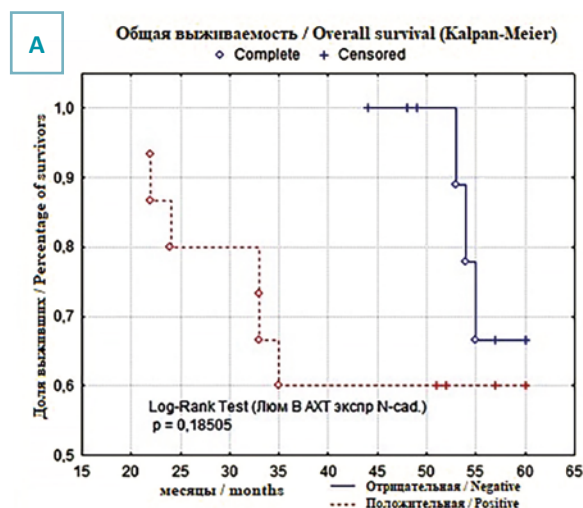


Рис. 6. Выживаемость больных люминальным В РМЖ в зависимости от уровня экспрессии N-кадгерина. А – общая выживаемость ($p=0,18505$). Б – выживаемость до прогрессирования ($p=0,39020$). В – опухоли-специфическая выживаемость ($p=0,83851$).

Fig. 6. Survival of patients with luminal B subtype of BC depending on the level of N-cadherin expression. А – overall survival ($p=0.18505$). Б – survival before progression ($p=0.39020$). В – tumor-specific survival ($p=0.83851$).

хотя и в немногочисленных случаях, отрицательная экспрессия встречалась в обеих группах. Среднее значение экспрессии N-кадгерина у больных Люминальным А РМЖ было ниже по сравнению с экспрессией данного маркера в группе Люминального В РМЖ в 1,3 раза, но по критерию Манна-Уитни разница оказалась статистически незначимой ($p > 0,05$) (таблица 1). При рассмотрении корреляционной связи между E-кадгерином и N-кадгерином в исследуемых группах, было установлено, что корреляция Спирмена статистически также не была значима, хотя во 2 группе и прослеживалась тенденция к потере E-кадгерина и усилению экспрессии N-кадгерина, которая часто связана с плохим прогнозом [16].

На рисунке 4 продемонстрированы различные варианты экспрессии N-кадгерина в опухолевой ткани пациенток изучаемых групп.

В отличие от E-кадгерина, уровень экспрессии N-кадгерина влиял на показатели общей и опухоль-специфической выживаемости на уровне тенденции к достоверности. При этом женщины с положительной экспрессией N-кадгерина имели худший прогноз. На выживаемость до прогрессирования этот показатель не влиял (рис. 5).

На общую выживаемость у больных люминальным А РМЖ уровень экспрессии N-кадгерина также не влиял

($p=0,60337$). Анализ выживаемости до прогрессирования и опухоль-специфической выживаемости у пациенток 1 группы не проводили, во 2 группе уровень экспрессии N-кадгерина также не проявил какой-либо значимости ни по одному показателю (рис. 6).

При анализе уровня экспрессии N-кадгерина в двух группах, а также влияния уровня экспрессии на прогноз течения люминального В без гиперэкспрессии HER2neu РМЖ в постменопаузе статистически значимых результатов не было получено. Полученные нами данные не противоречат данным литературы, однако, и не подтверждают прогностическую значимость E и N-кадгеринов у изучаемой категории больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании факторы адгезии (E-кадгерин и N-кадгерин) не показали достаточной прогностической значимости, несмотря на различия в уровне экспрессии в исследуемых группах. Поэтому данные маркеры не были включены в панель для комплексной оценки биологических показателей в опухоли при определении прогноза заболевания люминального В РМЖ без гиперэкспрессии Her2/neu в постменопаузе.

Участие авторов:

Токмаков В.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста.
Ульянова Е.П. – обработка материала, анализ и интерпретация данных, подготовка и написание статьи.
Шатова Ю.С. – научное редактирование.
Сагакянц А.Б. – техническое редактирование.
Машченко Н.М. – статистическая обработка данных.
Новикова И.А. – научное редактирование.
Непомнящая Е.М. – научное редактирование.
Шульгина О.Г. – техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

Authors contribution:

Tokmakov V.V. – concept and design of the study, text writing.
Ulianova E.P. – material processing, data analysis and interpretation, article preparation and writing.
Shatova Yu.S. – scientific editing.
Sagakyants A.B. – technical editing.
Mashchenko N.M. – statistical data processing.
Novikova I.A. – scientific editing.
Nepomnyashchaya E.M. – scientific editing.
Shulgina O.G. – technical editing, design of the bibliography, preparation of illustrations.

Список литературы

1. Палтуев Р.М. Биологическое обоснование персонализации лечения рака молочной железы. Клиническое значение определения новых маркеров рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2019;15(2):10–29. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2019-15-2-10-29>
2. Кит О.И., Шатова Ю.С., Токмаков В.В., Новикова И.А., Ульянова Е.П., Златник Е.Ю. Уровень экспрессии рецепторов андрогенов в опухолевой ткани и его прогностическое значение при люминальном первично-операбельном раке молочной железы без гиперэкспрессии Her2/neu у женщин в постменопаузе. Казанский медицинский журнал. 2019;100(1):112–116. <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-112>
3. Matsunaga E, Okanoya K. Cadherins: potential regulators in the faculty of language. *Curr Opin Neurobiol.* 2014 Oct;28:28–33. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.06.001>
4. van Roy F, Berx G. The cell-cell adhesion molecule E-cadherin. *Cell Mol Life Sci.* 2008 Nov;65(23):3756–3788. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-8281-1>
5. Schmalhofer O, Brabletz S, Brabletz T. E-cadherin, beta-catenin, and ZEB1 in malignant progression of cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2009 Jun;28(1–2):151–166. <https://doi.org/10.1007/s10555-008-9179-y>
6. Beeghly-Fadiel A, Lu W, Gao Y-T, Long J, Deming SL, Cai Q, et al. E-cadherin polymorphisms and breast cancer susceptibility: a report from the Shanghai Breast Cancer Study. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Jun;121(2):445–452. <https://doi.org/10.1007/s10549-009-0579-7>
7. Kourtidis A, Lu R, Pence LJ, Anastasiadis PZ. A central role for cadherin signaling in cancer. *Exp Cell Res.* 2017 Sep 1;358(1):78–85. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.04.006>

8. Пучинская М.В. Эпителиально-мезенхимальный переход в норме и патологии. Архив патологии. 2015;77(1):75–83. <https://doi.org/10.17116/patol201577175>
9. Thiery JP, Sleeman JP. Complex networks or chestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006 Feb;7(2):131–142. <https://doi.org/10.1038/nrm1835>
10. de Deus MR, Wludarski SC, Carvalho FM, Bacchi CE. Immunohistochemistry applied to the differential diagnosis between ductal and lobular carcinoma of the breast. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2013 Jan;21:1–12. <https://doi.org/10.1097/pai.0b013e318255bafa>
11. Ionescu Popescu C, Giușcă SE, Liliac L, Avadanei R, Ceaușu R, Cîmpean AM, et al. E-cadherin expression in molecular types of breast carcinoma. *Rom J Morphol Embryol.* 2013;54(2):267–273.
12. Becker SF, Langhe R, Huang C, Wedlich D, Kashef J. Giving the right tug for migration: cadherins in tissue movements. *Arch Biochem Biophys.* 2012 Aug 1;524(1):30–42. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2012.02.013>
13. Park KS, Dubon MJ, Gumbiner BM. N-cadherin mediates the migration of MCF-10A cells undergoing bone morphogenetic protein 4-mediated epithelial mesenchymal transition. *Tumour Biol.* 2015 May;36(5):3549–3556. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2991-9>
14. Nagi C, Guttman M, Jaffer S, Qiao R, Keren R, Triana A, et al. N-cadherin expression in breast cancer: correlation with an aggressive histologic variant-invasive micropapillary carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 2005 Dec;94(3):225–235. <https://doi.org/10.1007/s10549-005-7727-5>
15. Засадкевич Ю.М., Бриллиант А.А., Сазонов С.В. Роль кадгеринов в норме и при развитии рака молочной железы. Архив патологии. 2015;77(3):57–64. <https://doi.org/10.17116/patol201577357-64>

Информация об авторах:

Токмаков Василий Васильевич – врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Ульянова Елена Петровна* – научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5226-0152>, SPIN: 1243-9475, AuthorID: 759154, Scopus Author ID: 57203357998

Шатова Юлианна Сергеевна – д.м.н., врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1748-9186>, SPIN: 8503-3573, AuthorID: 294376, Scopus Author ID: 57200279683

Сагакянц Александр Борисович – к.б.н., доцент, руководитель лаборатории иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>, SPIN: 7272-1408, AuthorID: 426904, ResearcherID: M-8378-2019, Scopus Author ID: 24329773900

Машченко Наталья Михайловна – ведущий специалист научно-аналитического отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2976-1471>, SPIN: 8650-5320, AuthorID: 564828, Scopus Author ID: 24329773900

Новикова Инна Арнольдовна – к.м.н., заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>, SPIN: 4810-2424, AuthorID: 726229, ResearcherID: E-7710-2018, Scopus Author ID: 7005153343

Непомнящая Евгения Марковна – д.м.н., профессор, врач-патологоанатом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0521-8837>, SPIN: 8930-9580, AuthorID: 519969

Шульгина Оксана Геннадьевна – младший научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6828-145X>, SPIN: 9668-3042, AuthorID: 886334

Information about authors:

Vasilii V. Tokmakov – oncologist National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-don, Russian Federation.

Elena P. Ulianova* – researcher at the laboratory of tumor immunophenotyping National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5226-0152>, SPIN: 1243-9475, AuthorID: 759154, Scopus Author ID: 57203357998

Yuliana S. Shatova – Dr. Sci. (Med.), oncologist National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1748-9186>, SPIN: 8503-3573, AuthorID: 294376, Scopus Author ID: 57200279683

Alexander B. Sagakyants – Cand. Sci. (Biol.), associate professor, head of the laboratory of tumor immunophenotyping National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>, SPIN: 7272-1408, AuthorID: 426904, ResearcherID: M-8378-2019, Scopus Author ID: 24329773900

Natalia M. Mashchenko – leading specialist of the scientific and analytical Department National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2976-1471>, SPIN: 8650-5320, AuthorID: 564828, Scopus Author ID: 24329773900

Inna A. Novikova – Cand. Sci. (Med.), deputy director general for science National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>, SPIN: 4810-2424, AuthorID: 726229, ResearcherID: E-7710-2018, Scopus Author ID: 7005153343

Evgeniya M. Nepomnyashchaya – Dr. Sci. (Med.), professor, pathologist National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0521-8837>, SPIN: 8930-9580, AuthorID: 519969

Oksana G. Shulgina – junior researcher at the laboratory of tumor immunophenotyping National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6828-145X>, SPIN: 9668-3042, AuthorID: 886334