

DOI: 10.34921/amj.2022.3.020

Volos L.İ., Dudaş A.P.

SÜD VƏZİSİNİN İNVAZİV AXACAQ XƏRÇƏNGİNİN ÜÇQAT NEQATİV VƏ LYUMİNAL “A” FENOTİPLƏRİNDƏN E-KADQERİN EKSPRESSİYASININ XÜSUSİYYƏTLƏRİ

Daniil Qalitski adına Lvov Milli Tibb Universitetinin Patoloji anatomiya və məhkəmə təbabəti kafedrası, Lvov, Ukrayna

Xülasə. Məqalədə süd vəzisi axacağı invaziv xərçənginin (SVX) yaranma və inkişafı zamanı E-kadqerin ekspressiyasının xüsusiyyətlərini öyrənmək məqsədilə aparılmış tədqiqat işi haqqında məlumat verilmişdir.

SVX axacaqlarının üçqat neqativ və lyuminal “A” fenotipli xərçəng formaları histoloji, immunhistokimyəvi və morfoloji metodlarla tədqiq edilmişdir. E-kadqerin ekspressiyası Qureshi sayma sisteminin köməyi ilə yarımimqdari analiz üsulu ilə qiymətləndirilmişdir. Ekspressiyanın intensivliyinin müxtəlif klinik-patoloji parametrləri Pirsonun X^2 meyarı vasitəsilə hesablanmışdır.

Tədqiqat göstərmişdir ki, E-kadqerinin yüksək səviyyəli ekspressiyasına ER-müsbət (estrogen-reseptor +) şişlərdə daha çox rast gəlinir. Belə ki, yaşı 50-dən artıq olan, karsinomanın lyumonal “A” tipi müşahidə edilən 25 xəstədən 16 nəfərdə (64 %) [44,6-81,28 %] yüksək ekspressiya müşahidə edilmişdir. Üçqat neqativ SVX olan xəstələr arasında isə E-kadqerinin zəif ekspressiyası və ya ekspressiyasının yoxluğu daha çox müşahidə edilmişdir ($p=0,011$). 20 xəstədən 14 nəfərdə (70 %) [48,66-87,56 %] hüceyrə adheziyası aşağı səviyyədə olmuşdur, halbuki, bu xəstələrin yaşı 50-dən yüksək idi ($p>0,050$). Yaşı 50-dən artıq olan xəstələrdən 30 %-də E-kadqerin ekspressiyası yüksək səviyyədə idi ($p=0,050$). E-kadqerin ekspressiyasının aşağı səviyyəsi və ya heç ekspressiya edilməməsi bədxassəlilik dərəcəsi g 2 və g 3 olan və xəstəliyin 3-cü klinik mərhələsini keçirən pT3 tipli şişlərlə assosiasiya etmişdir.

Beləliklə, E-kadqerini SVX-nin güclü supressoru hesab etmək olar. Bununla əlaqədar olaraq, E-kadqerin ekspressiyasının azalması və ya ekspressiya edilməməsi SVX-li xəstələrdə arzu edilməz proqnostik əlamət hesab edilməlidir.

Açar sözlər: süd vəzisi xərçəngi, lyuminal fenotip, üçqat mənfi molekulyar yarım tip, E-kadqerin

Ключевые слова: рак молочной железы, люминальный фенотип, тройной негативный молекулярный подтип, E-кадгерин

Key words: breast cancer, luminal phenotype, triple negative subtype, E-cadherin

Волос Л.И., Дудаш А.П.

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ Е-КАДГЕРИНА В ТРОЙНОМ НЕГАТИВНОМ И ЛЮМИНАЛЬНОМ «А» ФЕНОТИПАХ ИНВАЗИВНОГО ПРОТОКОВОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кафедра патологической анатомии и судебной медицины Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, Львов, Украина

Представлены результаты исследования, проведенного с целью оценить особенностей экспрессии Е-кадгерина в развитии и прогрессировании тройного негативного и люминального «А» фенотипов инвазивного протокового рака молочной железы (РМЖ).

Проведено гистологическое, иммуногистохимическое и морфометрическое исследование тройного негативного и люминального «А» фенотипов инвазивного протокового РМЖ. Экспрессию Е-кадгерина оценивали полуколичественно с помощью системы подсчета Qureshi. Сравнение экспрессии Е-кадгерина при различных клинико-патологических параметрах оценивали с помощью критерия Пирсона χ^2 .

Установлено, что высокая экспрессия Е-кадгерина чаще наблюдалась в ER-положительных опухолях, в частности в 16 (64,00 [44,60-81,28] %, $p<0,05$) из 25 больных с люминальным «А» фенотипом карциномы, преимущественно в возрасте старше 50 лет. Тройной негативный РМЖ характеризовался достоверным преобладанием пациенток с низкой и негативной экспрессией Е-кадгерина ($p=0,011$). У 14 (70,00 [48,66-87,56] %) из 20 наблюдений определялись низкие показатели клеточной адгезии, хотя большинство больных было старше 50 лет ($p=0,050$). У 30% пациентов наблюдалась высокая экспрессия Е-кадгерина, преимущественно в возрастной группе более 50 лет ($p=0,050$). Низкая экспрессия Е-кадгерина или ее отсутствие ассоциировалась с pT3 опухолями, 3 клинической стадией заболевания, со степенями злокачественности G2 и G3.

Таким образом, Е-кадгерин является мощным опухолевым супрессором РМЖ. Согласно этой роли в прогрессировании РМЖ установлено, что частичная или полная потеря экспрессии Е-кадгерина ассоциируется с неблагоприятным прогнозом у пациентов.

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее часто диагностируемых онкологических заболеваний и основной причиной смерти от рака среди женщин во всем мире [1, 2]. Системное лечение улучшает безрецидивную и общую выживаемость пациентов с РМЖ [3]. Показания к системному лечению основываются на прогностических факторах [4, 5], вместе с тем прогностические факторы оценивают риск рецидива у больных в отсутствии системной терапии и включают возраст на момент установления диагноза, гистологию и степень злокачественности опухоли, размер опухоли, рецепторный статус и состояние лимфатических узлов. Прогностические факторы оценивают чувствительность опухоли к специфическому лечению, например экспрессию рецептора эстрогена (ER) для эндокринной терапии и чрезмерную экспрессию/амплификацию рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (HER2) для трастузумаба. Поэтому они становятся все более важными, поскольку относительный риск смерти от РМЖ уменьшается благодаря ранней диагностике и совершенствованию лечения [4, 6].

Определение молекулярно-биологических маркеров в ткани опухоли может предоставить дополнительную информацию о биологическом поведении опухоли: скорость ее роста, способность к инвазии и метастазированию, устойчивость к химиопрепаратам. Одним из таких маркеров является эпителиальный кадгерин (Е-кадгерин) – главный член семейства кадгеринов, который играет важную роль в процессе клеточной адгезии, мощный супрессор

инвазии и метастазирования. Выборочная потеря Е-кадгерина может привести к дедифференциации и инвазивности карцином, в связи с чем этот маркер классифицируется как опухолевый супрессор [5, 7]. Уровень экспрессии Е-кадгерина может отличаться в зависимости от степени злокачественности и молекулярно-биологического подтипа РМЖ [8]. Исследования также подтвердили, что злокачественные эпителиальные опухоли молочной железы, в которых экспрессия Е-кадгерина значительно утрачена, имеют дольковую морфологическую структуру и демонстрируют агрессивное течение и метастазирование [8, 9]. Инвазивные протоковые карциномы, гораздо чаще встречающиеся в клинической практике, демонстрируют различную потерю экспрессии Е-кадгерина [10]. Кроме того, молекулярные подтипы имеют решающее значение в определении направления адъювантной системной терапии для лечения РМЖ на ранней стадии и персонализированного лечения [6, 11]. Тем не менее, недостаточно имеется информации, проясняющей связь между экспрессией Е-кадгерина и молекулярными подтипами инвазивной протоковой карциномы. В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования явилось определение роли Е-кадгерина в развитии и прогрессировании тройного негативного и люминального «А» фенотипов инвазивного протокового РМЖ путем оценки экспрессии Е-кадгерина при различных клиничко-патологических прогностических параметрах.

Материалы и методы исследования. В исследование вошли данные анализа историй болезни, амбулаторных карт диспансерного наблюдения 111 пациенток с инвазивным протоковым РМЖ, из них

люминальный «А» молекулярный подтип составил 79 случаев и тройной негативный – 32 случая, определение молекулярных подтипов осуществлялось на основании экспрессии ER / PR / HER2/neu и Ki-67 согласно консенсусу St. Gallen 2015 [4, 12].

Основными показателями, которые принимались во внимание, были морфологически верифицированный инвазивный протоковый РМЖ без отдаленных метастазов (M0), отсутствие (N0) или наличие (N1-3) метастазов в лимфатических узлах, исключение неoadъювантного лечения. Гистологический тип рака устанавливался в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Степень злокачественности определялась по модифицированной схеме P. Scarff, H. Bloom и W. Richardson [13]. Общегистологическая обработка образцов выполнялась в соответствии со стандартной методикой. Морфологическое исследование операционного материала выполняли с применением светооптического микроскопа Leica DM750 (Leica Microsystems GmbH). Иммуногистохимические исследования (ИГХ) проводили в серийных парафиновых срезах ткани опухоли с использованием моноклональных антител [14]. Реакцию Е-кадгерина оценивали с помощью системы подсчета, разработанной Qureshi и соавт. [15], в которой экспрессию Е-кадгерина оценивали в соответствии с процентом положительных клеток и интенсивностью окраски в пяти полях зрения с увеличением $\times 400$. Оценка: 0 – отсутствие окрашивания или положительность мембраны в $<10\%$ опухолевых клеток; 1 – неполная и слабая мембранная окраска $>10\%$ опухолевых клеток; 2 – полное мембранное окрашивание со слабой или умеренной интенсивностью у $>10\%$ опухолевых клеток; 3 – сильное окрашивание мембраны в 10% и более опухолевых клеток. Согласно этой оценке, реакция считалась отрицательной для баллов 0 и 1, слабо положительной для баллов 2 и сильно положительной для баллов 3. Окрашивание цитоплазмы считалось неспецифическим и не включалось в оценку. Наличие окрашивания Е-кадгерином в эпителиальных клетках нормальных протоков и ацинусов служило внутренним положительным контролем. Все препараты были оценены двумя патологоанатомами для обеспечения согласованности.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью программы R Commander. Данные приведены в виде долей с 95% доверительными интервалами ($\% [95\% \text{ ДИ}]$), которые рассчитаны по критерию углового преобразования Фишера. Сравнение степени экспрессии Е-кадгерина при различных клинико-патологических параметрах и молекулярных фенотипах оценивали с помощью критерия Пирсона. Для всех видов анализа отличия считали достоверными при $p < 0,05$.

Исследование проведено с соблюдением основных биоэтических положений Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (04.04.1997), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека (1964-2008 гг.), Приказа МЗ Украины № 690 от 23.09.2009 г.

Результаты исследования. В настоящем исследовании при анализе данных было установлено, что у пациенток ($n=79$) с люминальным «А» фенотипом средний возраст составил $60,41 \pm 12,25$ года (диапазон 32–85 лет), 26 (32,9%) были моложе 55 лет. Клиническая стадия II диагностирована у 35 (44,3%) пациенток и III стадия – у 31 (39,24%). Менопаузальный статус зафиксирован в 67,1% случаев. Распределение опухолей по степени дифференцировки: G1 – 10 (12,66%), G2 – 56 (70,88%), G3 – 13 (16,46%) случаев. В 42 (53%) случаях опухоли локализовались в левой и в 37 (47%) – в правой молочной железе. Все больные получали комбинированное лечение в виде оперативного вмешательства в объеме радикальной мастэктомии или радикальной резекции и гормонотерапии (ингибиторы ароматазы или тамоксифен). У пациентов ($n=32$) с тройным негативным молекулярным подтипом инвазивного протокового РМЖ средний возраст составил 59 лет (диапазон от 31 до 79 лет), 11 (34,4%) были моложе 55 лет. У большинства пациенток ($n=14$; 43,74%) диагностирована II клиническая стадия, тогда как III и IV стадии составляли 34,38% ($n=11$) и 12,5% ($n=4$), соответственно. Распределение по степени гистологической дифференцировки опухоли (G) было следующим: G1 – 0 (0%), G2 – 17 (53,13%) и G3 – 14 (43,74%), G4 – 1 (3,13%) случаев. Менопаузальный статус был в 65,6% пациенток.

ИГХ исследование Е-кадгерина проводили в серийных парафиновых срезах ткани опухоли у 45 пациенток, из них у 25 пациенток с люминальным «А» фенотипом и у 20 пациенток с тройным негативным фенотипом, выбранных случайно из соответствующих групп. С помощью ИГХ анализа Е-кадгерина была обнаружена иммунореактивность разной степени выраженности у пациенток с тройным негативным и люминальным «А» фенотипом (см. табл. 1). Высокая экспрессия Е-кадгерина была распространена в ER-положительных опухолях, в частности в 16 (64,00 [44,60–81,28] %, $p=0,048$) больных из 25 с люминальным А фенотипом карциномы. Следует отметить, что высокая экспрессия Е-кадгерина определялась у пациенток как

Таблица 1. Экспрессия Е-кадгерина люминального «А» и тройного негативного молекулярных подтипов инвазивной протоковой карциномы молочной железы

Молекулярный подтип	Количество пациентов (%)						p (χ ²)
	Общее количество (100%)		Негативная или низкая экспрессия Е-кадгерина (0–2 балла)		Высокая экспрессия Е-кадгерина (3 балла)		
	абс. дан.	% [ДИ 95%]	абс. дан.	% [ДИ 95%]	абс. дан.	% [ДИ 95%]	
Люминальный А (ER+, PR+/-, Her-2/neu-) Возраст: <50 >50	25 8 17	100,00 32,00 [15,54-51,19] 68,00 [48,81-84,46]	9 3 6	36,00 [18,72-55,40] 37,50 [9,46-71,31] 35,29 [15,05-58,80]	16 5 11	64,00 [44,60-81,28] 62,50 [28,69-90,54] 64,71 [41,20-84,95]	0,048 0,317 0,086
Тройной негативный (ER-, PR-, Her-2/neu-) Возраст: <50 >50	20 7 13	23,26 [14,99-32,71] 35,00 [16,18-56,66] 65,00 [43,34-83,82]	14 5 9	70,00 [48,66-87,56] 71,43 [35,32-96,30] 69,23 [42,59-90,33]	6 2 4	30,00 [12,44-51,34] 28,57 [3,70-64,68] 30,77 [9,67-57,41]	0,011 0,109 0,050

пременопаузального, так и постменопаузального возраста, однако пациентки в возрасте >50 лет были значительно ассоциированы с положительной экспрессией Е-кадгерина.

Что касается тройного негативного рака молочной железы, необходимо отметить, что мы обнаружили достоверное преобладание пациенток с низкой и отрицательной экспрессией Е-кадгерина ($p=0,011$). У 14 (70,00 [48,66-87,56] %) из 20 наблюдений определялись низкие показатели клеточной адгезии, хотя большинство больных было старше 50 лет ($p=0,050$). У 30% пациентов наблюдалась высокая экспрессия Е-кадгерина, преимущественно в возрастной группе более 50 лет ($p=0,050$).

Результаты нашего исследования показали также значительные отличия экспрессии Е-кадгерина при стадиях pT1 и pT3 (классификация TNM), то есть при размере опухоли ≤ 2 см и при размере ≥ 5 см. Больные со стадией pT1 значительно ассоциировались с положительной экспрессией Е-кадгерина ($p=0,008$), а пациентки со стадией pT3 были существенно ассоциированы с низкой и отрицательной экспрессией Е-кадгерина ($p=0,018$). Аналогичная картина наблюдалась при исследовании экспрессии Е-кадгерина у пациенток с 1 клинической стадией (размер

опухоли в наибольшем диаметре до 2 см, N0, pN1mic) и 3 стадией (размер опухоли в наибольшем диаметре ≥ 5 см, N2-3, G2-3) заболевания (соответственно, $p=0,016$ и $p=0,001$).

Значительные отличия наблюдались при сравнении экспрессии Е-кадгерина и степени дифференциации G ($p=0,014$). Положительная иммунная реакция снижалась с дедифференцировкой опухоли. В низкодифференцированных опухолях экспрессия Е-кадгерина была выражена слабо с положительностью мембраны в <10% опухолевых клеток или совсем не проявлялась (0 баллов). Не все клетки были окрашены, а положительные клетки демонстрировали аномальные модели окрашивания только с фокальной и точечной положительностью мембраны (1 балл). В опухолях умеренной степени дифференцировки экспрессия Е-кадгерина была неоднородной: полное мембранное окрашивание со слабой или умеренной интенсивностью в 10% опухолевых клеток (2 балла). В то же время высокий уровень экспрессии Е-кадгерина преобладал у пациенток с высоко дифференцированными карциномами, при этом имело место сильное окрашивание мембраны в 10% опухолевых клеток (3 балла) (см. рис. 1).

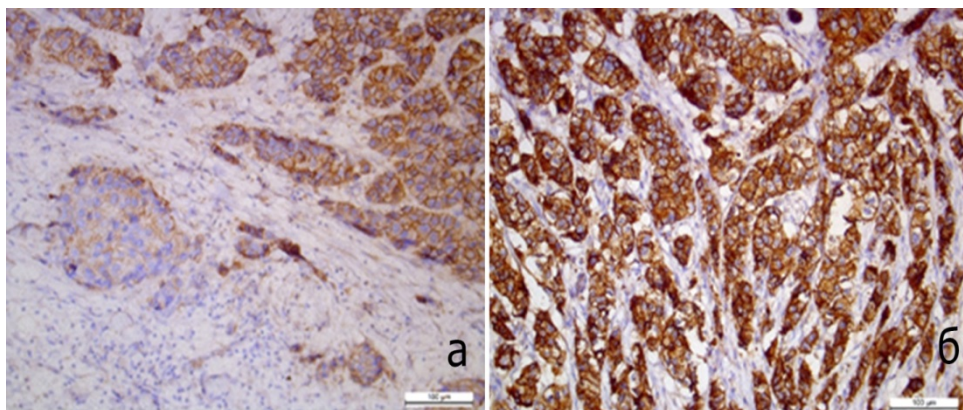


Рис. 1. Инвазивная протоковая карцинома молочной железы, экспрессия Е-кадгерина: а) неполная и слабая мембранная окраска >10% опухолевых клеток (1 балл) в тройном негативном РМЖ, G2 ($\times 200$); б) сильное окрашивание мембраны в 10% опухолевых клеток (3 балла) в люминальном «А» фенотипе РМЖ, G1 ($\times 200$).

Обсуждение. Изменения женской половой системы зависят от многочисленных факторов как внешней, так и внутренней среды организма, в частности состояния иммунной системы [16, 17], эндокринного фона [18, 19], загрязнения окружающей среды [20, 21], образа жизни [22, 23]. Определение геномных нарушений, детерминирующих развитие опухоли, степень ее злокачественности, метастатический потенциал и быстрота прогрессии, является приоритетной областью молекулярно-генетических исследований в современной онкологии [23, 24]. В этой связи на главное место в прогнозировании опухолей выходит молекулярная морфопатология, учитывающая наличие или отсутствие онкогенов и супрессоров опухолевого роста (молекулярно-биологических маркеров) в клетках. Различия в экспрессии определенных маркеров могут объяснить, почему сравнимые по распространенности и гистологической структуре опухоли отличаются по агрессивности течения заболевания. Исследованиями доказано, что люминальные раки, по сравнению с другими подтипами, связаны с менее агрессивным течением, низкими показателями рецидивирования, высокой общей выживаемостью и лучшим прогнозом. Тройные негативные опухоли чаще метастазируют в лимфатические узлы и отдаленные органы, характеризуются более низкими показателями безрецидивной и общей выживаемости [25]. Оценка экспрессии Е-кадгерина является важным прогностическим фактором РМЖ. И любые

изменения, связанные с аномалией экспрессии или дисфункцией молекул клеточной адгезии, могут привести к серьезным деструктивным последствиям.

Установлено, что пониженная экспрессия Е-кадгерина при развитии опухоли запускает каскад сигнальных механизмов, обеспечивая опухолевым клеткам более инвазивный фенотип, увеличивая их способность к миграции, выживанию и способствуя развитию отдаленных метастазов. Важным является анализ взаимосвязи между экспрессией Е-кадгерина и наличием метастазов в лимфатические узлы, клинико-патологическими признаками, а также ассоциация экспрессии Е-кадгерина с рецепторным статусом опухолей и молекулярно-генетическим фенотипом инвазивного протокового РМЖ.

Результаты нашего исследования показали, что уровень экспрессии Е-кадгерина был связан с молекулярным типом инвазивной протоковой карциномы молочной железы. В люминальном «А» фенотипе экспрессия Е-кадгерина была высокой в 16 случаях из 25, причем преобладала в возрасте 50 лет и выше, что указывает на то, что ER-положительная экспрессия может участвовать в регуляции экспрессии Е-кадгерина. В литературе также показано, что низкая опухолевая активность клеток инвазивного протокового РМЖ люминального подтипа сопровождается повышением адгезивных свойств этих клеток за счет высокого уровня экспрессии Е-кадгерина [7].

На сегодняшний день, по данным авторов, Е-кадгерин считается независимым маркером тройного негативного РМЖ, характеризующегося неблагоприятным прогнозом и короткой продолжительностью жизни больных [25, 26], что требует коррекцию врачебной тактики [27]. В нашем исследовании мы обнаружили достоверное преобладание пациенток с низкой и отрицательной экспрессией Е-кадгерина ($p=0,011$). В 14 (70,00 [48,66-87,56] %) наблюдениях из 20 определялись низкие показатели клеточной адгезии, хотя большинство больных было старше 50 лет ($p=0,050$). В тройном негативном фенотипе Е-кадгерин демонстрировал низкую экспрессию, что было тесно связано с инвазией и метастазированием.

Заключение. Е-кадгерин является мощным опухолевым супрессором РМЖ. Низкая экспрессия Е-кадгерина или ее отсутствие ассоциируются с опухолями pT3 (≥ 5 см), клинической стадией (≥ 5 см, N2-3, G2-3), с G2 и G3 степенями злокачественности, метастатическим статусом лимфатических узлов.

Экспрессия Е-кадгерина связана с молекулярным типом инвазивной протоковой карциномы молочной железы. Высокая экспрессия Е-кадгерина наблюдается в ER-положительных опухолях люминального «А» фенотипа и определяется у пациенток как пременопаузального, так и постменопаузального возраста, что указывает на то, что эстроген-рецептор положительная (ER+) экспрессия может участвовать в регуляции экспрессии Е-кадгерина.

Низкая опухолевая активность клеток инвазивного протокового РМЖ люминального «А» фенотипа сопровождается повышением адгезивных свойств этих клеток за счет высокого уровня экспрессии Е-кадгерина.

Е-кадгерин можно рассматривать как независимый маркер тройного негативного РМЖ. Тройной негативный фенотип ассоциируется с достоверным преобладанием пациенток с низкой и отрицательной экспрессией Е-кадгерина ($p=0,011$) и характеризуется неблагоприятным прогнозом и короткой продолжительностью жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. WHO Classification of Tumors Editorial Board, ed. WHO classification of tumors, 5th edition – Breast tumors. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2019 DOI: 10.1111/his.14091
2. Lyndin M., Hyriavenko N., Sikora V., Lyndina Y., Soroka Y., Romaniuk A. Invasive Breast Carcinoma of No Special Type with Medullary Pattern: Morphological and Immunohistochemical Features. *Turk Patoloji Derg.* 2021;10.5146/tjpath.2021.01559. doi:10.5146/tjpath.2021.01559
3. Polyvianna Y., Chumachenko D., Chumachenko T. Computer aided system of time series analysis methods for forecasting the epidemics outbreaks. 2019 15th International Conference on the Experience of Designing and Application of CAD Systems // CADSM, 2019:1-4. doi: 10.1109/CADSM.2019.8779344
4. Lytvynenko M., Gargin V. Triple-negative transformation of the endometrium, cervix and breast in the background of immunodeficiency // *Med Perspekt*, 2022;27(2):144-52.
5. Vynnychenko I.O., Pryvalova A.O., Vynnychenko O.I., Lyndin M.S., Sikora V.V., Romaniuk A.M. PIK3CA-mutant circulating tumor DNA in patients with breast cancer // *Azerbaijan Med J.* 2020;3:79-88. doi:10.34921/amj.2020.3.010
6. Klyuchko K.O., Gargin V.V. Influence of neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer // *Pol Merkuriusz Lek.* 2020;48(288):406-9.
7. Potapov S., Sidorenko R., Galata D., Stratiy N., Gargin V. Peculiarities of catenin activity in the embryonal testicular carcinoma // *Georgian Med News.* 2016;(261):68-73.
8. Volos L.I., Dudash A.P. Tumor-infiltrating lymphocytes in nonluminal invasive ductal breast carcinoma // *Azerbaijan Medical Journal.* 2022; 1: 131–137. DOI: 10.34921/amj.2022.1.021
9. Liu J.B., Feng C.Y., Deng M., Ge D.F., Liu D.C., Mi J.Q., Feng X.S. E-cadherin expression phenotypes associated with molecular subtypes in invasive non-lobular breast cancer: evidence from a retrospective study and meta-analysis // *World J Surg Oncol.* 2017;15(1):139. doi: 10.1186/s12957-017-1210-8.
10. Romaniuk A., Gyryavenko N., Lyndin M., Piddubnyi A., Sikora V., Korobchanska A. Primary cancer of the fallopian tubes: histological and immunohistochemical features // *Folia Med Cracov.* 2016;56(4):71-80.
11. Shepherd L., Borges A., Ledergerber B. et al. Infection-related and -unrelated malignancies, HIV and the aging population // *HIV Med.* 2016;17(8):590-600. doi:10.1111/hiv.12359
12. Lytvynenko M., Shkolnikov V., Bocharova T. et al. Peculiarities of proliferative activity of cervical squamous cancer in HIV infection // *Georgian Med News.* 2017;(270):10-15.

13. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19: 403–10.
14. Gargin V., Radutny R., Titova G., Bibik D., Kirichenko A., Bazhenov O. Application of the computer vision system for evaluation of pathomorphological images. 2020 IEEE 40th International Conference on Electronics and Nanotechnology, ELNANO 2020 - Proceedings; 2020. 469-473, doi:10.1109/ELNANO50318.2020.9088898.
15. Qureshi H.S., Linden M.D., Divine G. and Raju UB: E-Cadherin status in breast cancer correlates with histologic type but does not correlate with established prognostic parameters // *Am J Clin Pathol*. 2006; 125(3): 377-85.
16. Avilova O., Shyian D., Marakushin D. et al. Ultrastructural changes in the organs of the immune system under the influence of xenobiotics // *Georgian Med News*. 2018;(279):132-137.
17. Chumachenko D., Chumachenko T. Intelligent Agent-Based Simulation of HIV Epidemic Process // *Adv Intell Sys Comput*, 2020;1020:175-188. doi: 10.1007/978-3-030-26474-1_13
18. Gargin V., Muryzina I., Shcherbina N. et al. Relationship between bone density of paranasal sinuses and adrenal steroids pattern in women during menopausal transition // *Anthropological Review*. 2020;83(4):407-418. doi: 10.2478/anre-2020-0031
19. Giwercman A., Rylander L., Rignell-Hydbom A. et al. Androgen receptor gene CAG repeat length as a modifier of the association between persistent organohalogen pollutant exposure markers and semen characteristics // *Pharmacogenet Genomics*. 2007;17(6):391-401. doi:10.1097/01.fpc.0000236329.26551.78
20. Ludwicki J.K., Góralczyk K., Struciński P., et al. Hazard quotient profiles used as a risk assessment tool for PFOS and PFOA serum levels in three distinctive European populations // *Environ Int*. 2015;74:112-118. doi:10.1016/j.envint.2014.10.001
21. Romaniuk A., Lyndin M., Moskalenko R., Kuzenko Y., Gladchenko O., Lyndina Y. Pathogenetic mechanisms of heavy metals effect on proapoptotic and proliferative potential of breast cancer // *Interv Med Appl Sci*. 2015;7(2):63-68. doi:10.1556/1646.7.2015.2.4
22. Lytvynenko M., Bondarenko A., Gargin V. The effect of alcohol on ovarian state in HIV-infected women // *Azerbaijan Med J* 2021(1):61-68. doi:10.34921/amj.2021.1.008
23. Lytvynenko M., Bocharova T., Zhelezniakova N. et al. Cervical transformation in alcohol abuse patients // *Georgian Med News*. 2017;(271):12-17.
24. Lytvynenko M.V., Narbutova T.Y., Vasylyev V.V., Gargin V.V. Indicators of proliferative activity of endometrium in women with immunodeficiency // *Azerbaijan Med J* 2021(2):53-60. doi: 10.34921/amj.2021.2.008
25. Pelchen-Matthews A., Ryom L., Borges Á.H., et al. Aging and the evolution of comorbidities among HIV-positive individuals in a European cohort // *AIDS*. 2018;32(16):2405-2416. doi:10.1097/QAD.0000000000001967
26. Lyngsø J., Ramlau-Hansen C.H., Høyer B.B. et al. Menstrual cycle characteristics in fertile women from Greenland, Poland and Ukraine exposed to perfluorinated chemicals: a cross-sectional study // *Hum Reprod*. 2014;29(2):359-367. doi:10.1093/humrep/det390
27. Schenström A., Rönnerberg S., Bodlund O. Mindfulness-based cognitive attitude training for primary care staff: A pilot study // *Complement Health Pract Rev*. 2006;11(3):144-52.

Volos L.I., Dudash A.P.

FEATURES OF E-CADHERIN EXPRESSION IN THE TRIPLE-NEGATIVE AND LUMINAL “A” PHENOTYPES OF INVASIVE DUCTAL BREAST CANCER

*Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine,
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine*

Summary. The article presents the results of a study conducted to assess the features of E-cadherin expression in the development and progression of invasive ductal breast cancer.

A general histological, immunohistochemical and morphometric study of triple-negative and luminal "A" phenotypes of invasive ductal breast cancer was carried out. E-cadherin expression was assessed semi-quantitatively using the Qureshi scoring system. Comparison of E-cadherin expression in various clinical and pathological parameters was assessed using Pearson's χ^2 test. For all types of analysis, differences were considered significant at $p < 0.05$.

We found that high expression of E-cadherin was more often observed in ER-positive tumors, in 16 (64.00 [44.60-81.28] %, $p=0.048$) of 25 patients with luminal "A" carcinoma phenotype predominantly aged >50 years. Triple-negative breast cancer was characterized by a significant predominance of patients with low and negative E-cadherin expression ($p=0.011$). In 14 (70.00 [48.66-87.56] %) out of 20 cases, low cell adhesion values were determined, although the majority of patients were older than 50 years ($p=0.050$). In 30% of patients, a high expression of E-cadherin was observed, mainly in the age group over 50 years ($p=0.050$). Low expression of E-cadherin or its absence was associated with pT3 tumors, 3 clinical stages of the disease, with grades G2 and G3.

Thus, E-cadherin is a high-powered tumor suppressor of breast cancer. According to this role in the progression of breast cancer, it has been established that partial or complete loss of E-cadherin expression is associated with a poor prognosis in patients.

Автор для корреспонденции:

Волос Лилия Ивановна, профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, Львов, Украина

E-mail: liliya.volos@gmail.com

Author for correspondence:

Volos Liliya, Professor of the Department of Pathological Anatomy and Foreign Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

E-mail: liliya.volos@gmail.com