

**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ «БЕЛОРУССКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

УДК: 616.441–006.6–06:612.014.462

БИЧ

Татьяна Александровна

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ
НЕКОТОРЫХ АДГЕЗИВНЫХ МОЛЕКУЛ ПРИ
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ И НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ
ФОРМАХ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальностям 14.00.15 – патологическая анатомия
14.00.14 – онкология

Минск 2009

Работа выполнена в УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Научные руководители: **Черствый Евгений Давыдович**,
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки Республики Беларусь,
заведующий кафедрой патологической анатомии
УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Демидчик Юрий Евгеньевич,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой онкологии УО «Белорусский
государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Басинский Виктор Анатольевич**,
доктор медицинских наук, доцент, заведующий
кафедрой патологической анатомии с курсом
судебной медицины УО «Гродненский
государственный медицинский университет»

Данилова Лариса Ивановна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой эндокринологии ГУО
«Белорусской медицинской академии
последипломного образования»

Оппонирующая организация: ГУ «РНПЦ радиационной медицины и
экологии человека»

Защита состоится « 20 » марта 2009 г. в 15.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д.03.18.02 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83. Телефон: 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «18» февраля 2009 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент

А.И. Герасимович

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении злокачественных новообразований щитовидной железы (ЩЖ) многие вопросы, касающиеся биологических аспектов опухолевого роста и прогрессии, остаются неясными. В частности, большинство дифференцированных форм рака щитовидной железы (РЩЖ) характеризуются отсутствием клеточной атипии и полиморфизма, а также низкой пролиферативной активностью. Подобные закономерности нередко вызывают сложности диагностики и определения степени злокачественности карцином ЩЖ, и как следствие, затрудняют оценку прогноза заболевания [LiVolsi V.A., 1990, Лушников Е.Ф. и соавторы, 2006]. Во многом это обусловлено особенностями самой ЩЖ, которая в норме в клеточно-кинетическом плане относится к стабильным органам с низкой пролиферативной активностью и небольшим клеточным обновлением [Dumont J.E. и соавторы, 1992]. С наличием в ЩЖ трех типов клеток, различающихся по-своему цитогенезу, связано развитие гистогенетически разных форм РЩЖ, которые отличаются многообразием своих вариантов и имеют установленные молекулярно-биологические и клинические особенности [DeLellis R.A., 2004]. Своеобразие клинического течения и трудности в определении прогноза карцином ЩЖ требуют поиска дополнительных молекулярно-биологических критериев, затрагивающих теоретические основы развития опухолевого процесса и имеющих практическое значение при выработке тактики лечения и индивидуального прогноза у онкологических больных. Изучение характера межклеточного взаимодействия, как одного из фундаментальных аспектов канцерогенеза, является важным в решении этих вопросов.

В настоящее время при опухолях многих локализаций активно изучают различные молекулы клеточной адгезии, и в том числе E-кадгерин, β -катенин и CD44. Установлена их важная роль в процессах дедифференцировки опухолевых клеток, формировании инвазивного и метастатического потенциала карцином, доказано их значение в качестве прогностических маркеров. Имеющиеся в мировой литературе исследования в этих направлениях при РЩЖ немногочисленны. Полученные результаты носят разрозненный и, зачастую, противоречивый характер. Практически отсутствуют сведения об экспрессии E-кадгерина, β -катенина и CD44 в C-клетках ЩЖ и медуллярной карциноме. Не изучены особенности экспрессии этих молекул при папиллярном РЩЖ с учетом его вариантов, а также в зависимости от цитофенотипических свойств клеток, гистоархитектоники и характера роста опухоли.

Все вышеперечисленное определяет медико-социальную значимость проблемы и формирует направление научного поиска.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами, темами

Работа выполнена в рамках темы «Изучить диагностическое и прогностическое значение морфологических и молекулярно-биологических маркеров при некоторых опухолях человека для использования их в клинической практике», № государственной регистрации 2006241 от 16.11.2006 года, сроки выполнения программы с 2006 по 2010гг.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: определить экспрессию E-кадгерина, β -катенина и CD44 в дифференцированных (папиллярной и медуллярной) и недифференцированной (анапластической) карциномах щитовидной железы во взаимосвязи с основными клинико-морфологическими признаками.

Задачи исследования:

1. Провести комплексный анализ экспрессии E-кадгерина, β -катенина и CD44 с оценкой интенсивности, распространенности и типа иммуногистохимического окрашивания опухолевых клеток дифференцированного и недифференцированного рака щитовидной железы.
2. Определить связь между уровнем, типом экспрессии E-кадгерина, β -катенина, CD44 и морфологическими признаками злокачественных новообразований щитовидной железы, определяющими степень их дифференцировки, цитофенотип, гистоархитектонику и характер опухолевого роста.
3. Определить связь между уровнем, типом экспрессии E-кадгерина, β -катенина, CD44 и клиническими признаками карцином щитовидной железы, установить их прогностическую значимость.
4. Провести сравнительный анализ экспрессии E-кадгерина, β -катенина, CD44 раковыми клетками первичного опухолевого узла щитовидной железы и его регионарных метастазов.

Объект и предмет исследования

Объектом исследования был операционный материал рака щитовидной железы. Предмет исследования – молекулы клеточной адгезии при различных формах злокачественных новообразований щитовидной железы.

Положения, выносимые на защиту

1. Снижение степени дифференцировки рака щитовидной железы сопровождается достоверным снижением уровня и изменением типа экспрессии компонентов кадгерин/катенинового комплекса, который имеет определяющее значение в процессах формирования адгерентных контактов.
2. Изменение уровня экспрессии CD44 в клетках карциномы щитовидной железы не зависит от степени их дифференцировки (папиллярный и анапластический рак щитовидной железы имеют схожий спектр экспрессии этой молекулы) и не

является маркером злокачественного роста при медуллярном раке (медуллярная карцинома и С-клетки щитовидной железы не экспрессируют CD44).

3. Папиллярный рак щитовидной железы характеризуется гетерогенностью экспрессии E-кадгерина, которая зависит от цитогенеза, гистоархитектоники, характера роста карциномы и не зависит от его гистологического варианта. Отмечается достоверное снижение уровня экспрессии и изменение ее типа в солидных структурах, в оксифильных и оксифилоидных клетках, а также в карциномах с инвазивным ростом, по сравнению с инкапсулированными новообразованиями.
4. Метастазирование папиллярного рака щитовидной железы в регионарные лимфатические узлы прямо коррелирует с повышением уровня экспрессии CD44 опухолевыми клетками первичной карциномы. Регионарные метастазы как папиллярного, так и медуллярного рака щитовидной железы характеризуются повышением уровня экспрессии E-кадгерина по сравнению с первичной карциномой у тех же пациентов.
5. Крибриформно-морулярный вариант папиллярного рака щитовидной железы характеризуется выраженным цитоплазматическим и ядерным типом экспрессии β -катенина при снижении уровня экспрессии E-кадгерина. Ядерная экспрессия β -катенина, не выявленная при других вариантах папиллярной карциномы, может быть использована в качестве дополнительного диагностического критерия крибриформно-морулярного варианта папиллярного рака в практической онкоморфологии.
6. Экспрессия E-кадгерина, β -катенина и CD44 достоверно ассоциирована с выживаемостью больных папиллярным и анапластическим раком щитовидной железы.

Личный вклад соискателя

Постановка проблемы, формулировка целей и задач исследования, положений, выносимых на защиту, проведены совместно с научными руководителями. Лично автором выполнены анализ научной литературы, медицинской документации, иммуногистохимическое исследование с предварительной отработкой методики окрашивания (подбор оптимального режима демаскировки антигена и разведения первичных антител) и последующей методологической разработкой оценки полученных данных, статистическая обработка результатов, а также их изложение в виде диссертационного материала и внедрение в практику. Пересмотр архивных гистологических препаратов осуществлялся совместно с доцентом кафедры патологической анатомии, к.м.н. Неровней А.М. [4, 5].

Апробация результатов диссертации

Материалы диссертации доложены на первом Республиканском съезде патологоанатомов «Высокие технологии в морфологии, их значение в клинике и перспективы внедрения в практическое здравоохранение» (Минск, 2006), научной сессии БГМУ (Минск, 2006 и 2008), Международной научной конференции молодых ученых «Молодежь в науке 2007» (Минск, 2007), заседании Минского городского общества патологоанатомов (Минск, 2007), Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения онкологических заболеваний, посвященной 60-летию онкологической службы Витебской области» (Витебск, 2007).

Опубликованность результатов

По тематике исследования опубликовано 8 печатных работ. Из них 4 статьи в рецензируемых научных журналах, в которых изложены главные результаты диссертации, 2 – в сборниках научных трудов, 2 – тезисы докладов. Общий объем публикаций составил 1,7 авторских листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, основной части, состоящей из 4 глав, включающих обзор литературы, материал и методы исследований, результаты собственных исследований и обсуждения полученных результатов, заключения, списка использованных источников и списка публикаций соискателя, приложения. Работа изложена на 126 страницах машинописного текста с таблицами и иллюстрациями, содержит 19 таблиц и 62 рисунка. Список литературы включает 25 русскоязычных и 275 иностранных источников.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на архивном операционном материале 69 случаев РЦЖ у пациентов, наблюдаемых в Республиканском центре опухолей ЩЖ за период с ноября 1995 по декабрь 2005 года включительно. На основании критериев Международной гистологической классификации опухолей ЩЖ (ВОЗ, 2004) в 50 случаях реклассифицированы различные варианты папиллярного РЦЖ (ПРЦЖ), в 9 – медуллярного РЦЖ (МРЦЖ) и в 10 – недифференцированного РЦЖ (НРЦЖ). Из когорты ПРЦЖ выделена группа, состоящая из 8 наблюдений крибриформно-морулярного варианта (КМВ), которая исходя из особенностей молекулярно-биологических механизмов возникновения, морфологического строения, а также клинического течения, рассматривалась отдельно.

Клинические данные о больных получены из медицинской документации (истории болезни, амбулаторные карты). При их анализе учитывали: пол, возраст

пациентов на момент операции, наличие отдаленных метастазов, послеоперационное прогрессирование заболевания, объем оперативного вмешательства. Распространенность опухолевого процесса оценивалась в соответствии с 6-ым изданием классификации злокачественных опухолей по «системе TNM/pTNM» (UICC, 2002).

Для морфологического исследования материал 69 карцином с прилежащей нормальной тканью ЩЖ и 19 – метастазов РЩЖ в лимфатические узлы (ЛУ) фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином для верификации диагноза и уточнения морфологических особенностей опухоли.

При изучении гистологических препаратов РЩЖ учитывали: гистологическую форму и вариант карциномы, распределение и соотношение различных гистологических структур в ней, характер опухолевого роста (наличие капсулы опухоли или ее фрагментов, внутрижелезистую диссеминацию, рост за пределами анатомической капсулы органа, инвазию кровеносных сосудов), присутствие и распространенность оксифильных и оксифилоидных клеток, псаммомные тела, локализацию и степень выраженности склеротических изменений, лимфоидной инфильтрации. В случаях МРЩЖ оценивали наличие и степень выраженности амилоидоза, при НРЩЖ – фокусы роста дифференцированных карцином.

С целью определения изучаемых молекул адгезии в первичной карциноме ЩЖ и в метастатических узлах, выполнено иммуногистохимическое (ИГХ) окрашивание с моноклональными антителами (Ат) к Е-кадгерину (DAKO, 1:100), β -катенину (DAKO, 1:200) и CD44 (DAKO, 1:50). Система визуализации – EnVision (DAB+, DAKO). Перед проведением ИГХ исследования отработана методика окрашивания с подбором оптимального режима демаскировки антигена и разведения первичных Ат. Во всех случаях использован двойной положительный (внешний и внутренний) и отрицательный контроль ИГХ реакции.

Экспрессию Е-кадгерина, β -катенина и CD44 оценивали полуколичественно по нескольким параметрам:

1. Оценка распространенности и интенсивности ИГХ окрашивания.

Выполнялась в 5-9 случайных полях зрения ($\times 1000$). Подсчитывали общее число опухолевых клеток (не менее 500) и количество раковых клеток с различной степенью интенсивности окрашивания. В зависимости от степени выраженности реакции интенсивность распределялась на четыре категории, каждой из которой присваивали балльный эквивалент: реакция отсутствовала – 0 баллов, слабая – 1 балл, умеренная – 2 балла и выраженная – 3 балла. Затем вычисляли коэффициент экспрессии (КЭ) по формуле (модификация формулы M. Klein (2001) и L. de Matos (2006)):

$$КЭ = \frac{0 \text{ баллов} \times n_0 + 1 \text{ балл} \times n_1 + 2 \text{ балла} \times n_2 + 3 \text{ балла} \times n_3}{n_0 + n_1 + n_2 + n_3}$$

где

n_0 – число опухолевых клеток с негативной реакцией,

n_1 – число опухолевых клеток со слабой реакцией,

n_2 – число опухолевых клеток с умеренной реакцией,

n_3 – число опухолевых клеток с выраженной реакцией.

В случаях ПРЦЖ смешанного гистологического строения, КЭ определяли для папиллярных, фолликулярных и солидных структур. Затем вычисляли общий КЭ для карциномы, с учетом удельного веса структур, составляющих опухоль:

$$\text{Общий КЭ} = КЭ_c \times Д_c + КЭ_n \times Д_n + КЭ_\phi \times Д_\phi$$

где

$КЭ_c$ – КЭ в солидных структурах,

$КЭ_n$ – КЭ в папиллярных структурах,

$КЭ_\phi$ – КЭ в фолликулярных структурах,

$Д_c$ – доля солидных структур,

$Д_n$ – доля папиллярных структур,

$Д_\phi$ – доля фолликулярных структур.

Примечание – $Д_c + Д_n + Д_\phi = 1,0$

2. Оценка типа (паттерна) ИГХ окрашивания.

Проводилась на основании определения преобладания (>50%) мембранного или цитоплазматического типа окрашивания опухолевых клеток при ИГХ реакции.

Во всех случаях МРЦЖ для подтверждения диагноза проводили ИГХ исследование с Ат к кальцитонину (ДАКО, 1:100) и тиреоглобулину (ДАКО, 1:200). Для выявления амилоида выполнено окрашивание реактивом конго красным. Для оценки крибриформных структур при КМВ ПРЦЖ использована окраска реактивом Шиффа. При необходимости дифференциальной диагностики случаев НРЦЖ выполнено ИГХ исследование с Ат к цитокератину АЕ1/АЕ3 (ДАКО, 1:100) и виментину (ДАКО, 1:100).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программных пакетов SPSS 13,0 и Statistica 6,0. Взаимосвязь между показателями определяли при помощи непараметрического двустороннего коэффициента корреляции Спирмена (ρ). Для сравнительной характеристики признаков использованы непараметрические методы: U-критерий Манна-Уитни, H-критерий

Краскела-Уоллиса, Т-критерий Вилкоксона. Оценка выживаемости и длительности безрецидивного периода включала расчеты по моментному методу Kaplan–Meier. Сравнение данных в различных группах осуществлялось с использованием теста log-rank. За уровень статистической значимости принимался $p < 0,05$. Для анализа взаимосвязей в совокупности больных раком щитовидной железы и отбора значимых прогностических признаков использован метод бинарной логистической регрессии, которая определяет вероятность события, описываемого дихотомической переменной, по формуле:

$$P = e^z / 1 + e^z$$

где

e – основание натуральных логарифмов 2,71...,

$z = B_0 + B_1 \times x_1 + B_2 \times x_2 + \dots + B_n \times x_n$,

B – коэффициенты регрессии,

x – значения независимых переменных.

Если уровень значимости превышает 0,5, то предполагается наступление события.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ключевую роль во взаимодействии клеток друг с другом играют адгерентные контакты, которые формируются прежде всего E-кадгерином и β -катенином, с образованием кадгерин/катенинового комплекса [Rötter E. и соавторы, 1999]. В ходе выполненного исследования установлена корреляционная взаимосвязь между показателями КЭ E-кадгерина и β -катенина в случаях ПРЦЖ ($\rho = 0,59$, $p < 0,01$) и МРЦЖ ($\rho = 0,86$, $p < 0,01$). Выявленные закономерности свидетельствуют об ассоциированном изменении экспрессии E-кадгерина и β -катенина при дифференцированных карциномах ЩЖ. В случаях НРЦЖ аналогичного рода взаимосвязи не обнаружено ($\rho = 0,46$, $p = 0,17$), что указывает на диссоциацию кадгерин/катенинового комплекса при анапластическом раке. В подавляющем большинстве наблюдений недифференцированной карциномы (в 8 из 10 случаев) и ее регионарных метастазов (в 2 из 3) экспрессия E-кадгерина отсутствовала. В двух случаях НРЦЖ КЭ был равен 0,13 и 0,62, в метастатическом узле – 0,17. В наблюдениях дифференцированных карцином (ПРЦЖ и МРЦЖ) и их лимфогенных метастазов иммунопозитивная реакция имела место во всех наблюдениях (таблица 1).

Снижение КЭ E-кадгерина в опухолевых клетках НРЦЖ по сравнению с ПРЦЖ ($U = 13,0$, $p < 0,01$) и МРЦЖ ($U = 1,0$, $p < 0,01$) имело статистически значимый характер. В случаях дифференцированных карцином интенсивность и

распространенность ИГХ реакции достоверно не различалась ($U=140,0$, $p=0,22$). Экспрессия β -катенина, в отличие от Е-кадгерина, определялась во всех наблюдениях НРЦЖ и была достоверно ниже, чем в случаях папиллярного ($U=5,0$, $p<0,01$) и медуллярного ($U=2,0$, $p<0,01$) рака (таблица 1). Каких-либо различий в значениях КЭ этой молекулы в группе дифференцированных карцином не установлено ($U=119,0$, $p=0,09$).

Таблица 1 – Показатели КЭ Е-кадгерина, β -катенина и CD44 при различных формах РЦЖ

Форма РЦЖ	Значения КЭ								
	Е-кадгерин			β -катенин			CD44		
	25й перцентиль	медиана	75й перцентиль	25й перцентиль	медиана	75й перцентиль	25й перцентиль	медиана	75й перцентиль
ПРЦЖ	0,73	1,02	1,19	1,51	1,78	2,06	1,05	1,63	2,15
Регионарные метастазы ПРЦЖ	1,13	1,21	1,47	1,58	1,82	2,17	0,88	1,29	1,44
МРЦЖ	0,78	1,02	1,42	1,08	1,14	1,63	0	0	0
Регионарные метастазы МРЦЖ	1,37	1,39	1,63	1,31	1,35	1,62	0	0	0
НРЦЖ	0	0	0	0,22	0,34	0,5	1,04	1,75	2,08
Регионарные метастазы НРЦЖ	0	0	0,17	0	0	0,56	1,82	2,32	2,33

Недифференцированный РЦЖ характеризовался также и изменением типа ИГХ реакции. Установлено статистически значимое преобладание цитоплазматического окрашивания компонентов кадгерин/катенинового комплекса, в отличие от дифференцированных карцином ЦЖ, где доминировал мембранный тип: как для Е-кадгерина ($U=63,0$, $p<0,01$ при ПРЦЖ; $U=15,0$, $p=0,01$ при МРЦЖ), так и для β -катенина ($U=25,0$, $p<0,01$ при ПРЦЖ; $U=10,0$, $p<0,01$ при МРЦЖ).

В 6 (60%) наблюдениях, непосредственно в зоне роста НРЦЖ, выявлены участки дифференцированной карциномы, которые были расценены как «предшественники» анапластического рака. В 5 (83,3%) из них верифицирован ПРЦЖ, в 3 из них гистологического материала было достаточно для выполнения ИГХ исследования. Установлено, что КЭ Е-кадгерина в группе папиллярных карцином с катаплазией в НРЦЖ были достоверно ниже, чем в наблюдениях ПРЦЖ без катаплазии ($p=0,03$). Экспрессия β -катенина также была менее интенсивной и распространенной, статистическая значимость выявленных различий составила 94% (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели КЭ Е-кадгерина, β-катенина и CD44 в группе ПРЦЖ с катаплазией в НРЦЖ и группе ПРЦЖ без катаплазии в НРЦЖ

Антитело	Значения КЭ	ПРЦЖ с катаплазией в НРЦЖ (n=3)	ПРЦЖ без катаплазии в НРЦЖ (n=37*)	Манна- Уитни критерий	
				U	p
Е-кадгерин	25й перцентиль	0,2	0,73	14,0	0,03
	медиана	0,43	1,02		
	75й перцентиль	0,84	1,2		
β-катенин	25й перцентиль	0,95	1,51	19,0	0,06
	медиана	1,05	1,78		
	75й перцентиль	1,67	2,06		
CD44	25й перцентиль	0,74	1,05	44,0	0,55
	медиана	1,54	1,63		
	75й перцентиль	1,95	2,15		

Примечание – * – ПРЦЖ без случаев с доминированием оксифильноклеточного компонента

Снижение значений КЭ, а также изменение мембранного типа экспрессии компонентов кадгерин/катенинового комплекса на цитоплазматический, по мере снижения степени дифференцировки опухолевых клеток РЦЖ, связаны с возникающими изменениями межклеточных взаимодействий. Е-кадгерин определяет полярность клеток и их способность образовывать дифференцированные структурно-функциональные единицы [Yap A.S. и соавторы, 1995]. Отсутствие его экспрессии в опухолевых клетках анапластической карциномы ЩЖ вполне закономерно и отражает изменения их биологических свойств.

Для CD44 не установлена связь со степенью дифференцировки опухоли – экспрессия в случаях ПРЦЖ и НРЦЖ (таблица 1) достоверно не отличалась ни по характеру ИГХ реакции (U=185,0, p=0,56), ни по значениям КЭ (U=192,5, p=0,68). Общепринятой является точка зрения о том, что для РЦЖ характерно повышение уровня экспрессии CD44, который может быть использован в качестве маркера злокачественного роста. Подобное заключение было сделано на основании изучения фолликулярно-клеточных опухолей ЩЖ [Chhieng D. и соавторы, 1997, Kiziridou A. и соавторы, 2003]. В ходе нашего исследования установлено, что как в С-клетках ЩЖ, так и в клетках МРЦЖ имела место слабая и/или негативная реакция с Ат к CD44. По-нашему мнению, выявленный схожий характер экспрессии этой молекулы в случаях МРЦЖ и С-клетках ЩЖ, не

позволяет расценивать CD44 как маркер злокачественного роста применительно к медуллярным карциномам ЩЖ.

В зависимости от гистоархитектоники опухоли все случаи ПРЩЖ были реклассифицированы на гистологические варианты: фолликулярный, папиллярный, солидный, диффузно-склеротический и смешанные варианты с преобладанием фолликулярных, папиллярных, солидных структур. Установлено отсутствие каких-либо статистически значимых отличий КЭ Е-кадгерина (N=4,93, p=0,66), β -катенина (N=5,84, p=0,55) и CD44 (N=7,55, p=0,37) в зависимости от выделенных гистологических вариантов ПРЩЖ. Был проведен сравнительный анализ экспрессии изученных молекул адгезии в различных гистологических структурах (папиллярных, фолликулярных и солидных), формирующих опухолевый узел. Истинные папиллярные структуры выявлены в 31 наблюдении (73,8±6,9%), фолликулярные – в 40 (95,2±3,3%), солидные – в 15 (35,7±7,5%). Ряд значимых закономерностей был установлен для Е-кадгерина. Клетки солидного компонента достоверно чаще характеризовались снижением степени интенсивности и распространенности экспрессии, по сравнению с папиллярным (U=30,0, p=0,01) и фолликулярным (U=39,0, p<0,01) компонентом. В папиллярных и фолликулярных структурах КЭ не различались (U=256,0, p=0,76). Полученные результаты указывают на гетерогенность экспрессии Е-кадгерина в клетках, формирующих различные гистологические структуры карциномы. Снижение уровня этой молекулы в солидных структурах, по нашему мнению, свидетельствует о снижении степени их биологической дифференцировки. В морфогенезе ЩЖ Е-кадгерин играет ключевую роль в поляризации тироцитов, участвуя в формировании полостных структур из солидной массы клеток тиреоглоссального зачатка [Fagman H. и соавторы, 2003]. Однако, несмотря на потерю признаков структурной дифференцировки, в солидных структурах ПРЩЖ сохраняется способность к функциональной дифференцировке, на что указывают данные о синтезе в них тиреоглобулина [Черствой Е.Д. и соавторы, 1998].

В 8 (19,1±6,1%) из 42 случаев папиллярной карциномы выявлены оксифильные и оксифилоидные клетки. В 5 из них оксифильноклеточный компонент доминировал (более ½ от всей площади карциномы). В таких опухолях определялось достоверное снижение уровня Е-кадгерина (U=13,0, p<0,01), CD44 (U=17,0, p=0,03) и тенденция к снижению β -катенина (U=47,5, p=0,08) по сравнению с остальными наблюдениями ПРЩЖ. Кроме этого, в представленной группе достоверно чаще имел место цитоплазматический паттерн ИГХ реакции с Ат к Е-кадгерину (U=40,0, p=0,04) и CD44 (U=1,0, p<0,01). Оксифильные клетки отличаются от фолликулярных рядом цитогенетических характеристик, с чем, по нашему мнению, и связаны обнаруженные в них особенности экспрессии всех изученных молекул адгезии.

Исходя из того, что одной из функций кадгерин/катенинового комплекса является поддержание стабильности клеточного пласта [Pötter E. и соавторы, 1999], нами проведен сравнительный анализ экспрессии E-кадгерина и β -катенина при ПРЦЖ в зависимости от характера опухолевого роста. Для этого были выделены 2 группы карцином: с инфильтрирующим ростом в окружающую ткань ЩЖ (37 наблюдений или $88,1 \pm 5,1\%$) и инкапсулированные опухоли без инвазии в окружающую ткань ЩЖ (5 наблюдений или $11,9 \pm 5,1\%$). В случаях инкапсулированного ПРЦЖ уровень E-кадгерина был достоверно выше ($U=32,0$, $p=0,03$), чем в наблюдениях с инфильтрирующим ростом. Схожая закономерность в виде тенденции ($U=37,2$, $p=0,052$) к повышению экспрессии установлена и для β -катенина. По-нашему мнению, выявленное снижение экспрессии компонентов кадгерин/катенинового комплекса в карциномах с инфильтрирующим характером роста связано с нарушением межклеточных взаимодействий, что способствует формированию инвазивного потенциала опухолевых клеток [Jiang W., 1994].

Возникновение у раковых клеток инвазивных свойств представляет собой одно из условий формирования «метастатического потенциала» опухоли. Ключевыми моментами при этом являются потеря межклеточных контактов и приобретение локомоторной способности клеток, которые обеспечиваются кадгерин/катениновым комплексом и CD44 [Zetter B., 1993, Sneath R. и соавторы, 1998]. При ПРЦЖ регионарные метастазы на момент операции были гистологически верифицированы в 19 наблюдениях из 42 ($45,2 \pm 7,8\%$). Установлена достоверная корреляционная связь между частотой выявления лимфогенных метастазов и увеличением уровня экспрессии CD44 в клетках первичного опухолевого узла ЩЖ ($\rho=0,34$, $p=0,03$). Полученные результаты можно объяснить с нескольких позиций. Увеличение уровня экспрессии CD44 приводит к повышению способности раковых клеток связываться с гиалуронатом, и как следствие, к свободному перемещению их в экстрацеллюлярном матриксе. В тоже время, CD44 принимает участие в процессах деградации гиалуроната, что позволяет опухолевым клеткам разрушать базальные мембраны. Экспрессия E-кадгерина и β -катенина в карциномах с наличием регионарных метастазов на момент операции достоверно не отличалась от карцином без регионарных метастазов. Полученные данные указывают на то, что снижение стабильности клеточных контактов, обусловленных E-кадгерином и β -катенином, не является определяющими и достоверно значимыми в формировании метастатического потенциала.

В 11 случаях метастазов ПРЦЖ в регионарных ЛУ, выявленных на момент операции, выполнено комплексное исследование экспрессии E-кадгерина, β -катенина и CD44. Анализ полученных результатов проводился, прежде всего, в сравнительном аспекте с учетом экспрессии компонентов кадгерин/катенинового комплекса и CD44 в первичной опухоли ЩЖ у тех же пациентов. Установлено,

что в метастатических узлах экспрессия E-кадгерина была достоверно выше ($T=9,0$, $p=0,03$), β -катенина – не изменялась ($T=14,5$, $p=0,25$) и для CD44 определялась тенденция ($T=12,0$, $p=0,06$) к ее снижению (таблица 1). Подобным образом были проанализированы результаты экспрессии этих молекул при медуллярном (5 случаев) и недифференцированном РЦЖ (3 случая). При МРЦЖ, как и в случаях ПРЦЖ, имело место статистически значимое ($T=1,0$, $p=0,03$) повышение уровня экспрессии E-кадгерина в метастатических очагах (таблица 1). По-нашему мнению, это указывает на то, что межклеточные взаимодействия в метастазах ПРЦЖ и МРЦЖ выражены в большей степени, чем в первичной карциноме. В случаях НРЦЖ полученные результаты носили разнообразный характер выявляемой экспрессии, и, прежде всего, в связи с малым числом наблюдений не были достаточны для статистического анализа.

Установлено прогностическое значение экспрессии E-кадгерина, β -катенина и CD44 у больных РЦЖ, что бесспорно важно для практической онкологии. Для этого была сформирована выборочная совокупность, состоящая из наблюдений ПРЦЖ (42 случая) и НРЦЖ (10 случаев). Признаки, отобранные для статистического анализа включали пол и возраст пациентов на момент операции, диаметр опухоли и характер ее роста, категорию TNM, сопутствующий процесс в ЩЖ, значения КЭ E-кадгерина, β -катенина и CD44, клинические проявления и прогрессирование РЦЖ, общую длительность безрецидивного периода и продолжительность жизни пациентов. По результатам логистической регрессии было построено две модели (таблица 3).

Таблица 3 – Независимые признаки, определяющие вероятность летального исхода от прогрессирования заболевания

Признаки	B	p	ОШ (95%ДИ)
Модель I			
Экспрессия E-кадгерина	-5,31	0,005	0,005 (0,0–0,19)
Модель II			
Экспрессия β -катенина	-5,55	0,004	0,004 (0,00–0,17)
Экспрессия CD44	2,23	0,016	9,31 (1,52–56,85)

Примечание – B – коэффициент регрессии, p – уровень значимости, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Из общего числа больных строго положительные итоги теста получены в 77,8% случаев. Обоими способами правильно распознано 7 летальных исходов из 9, и, таким образом, предсказательная ценность моделей оказалась очень высокой, 92,6 и 94,4% соответственно (таблица 4).

Необходимо также отметить, что каждая из моделей позволила разделить больных на два класса – низкого (класс 1) и высокого (класс 2) риска в зависимости от вероятности смерти в связи с прогрессированием опухоли. Обе модели в целом идентично относят пациентов с анапластическим раком к классу с

Таблица 4 – Классификационная таблица вероятности летального исхода от прогрессирования рака щитовидной железы

Наблюдаемый показатель	Предсказано		Процент верных показателей
	летальный исход		
	нет	да	
Модель I			
Нет	43	2	95,6
Да	2	7	77,8
Суммарный процент			92,6
Модель II			
Нет	44	1	97,8
Да	2	7	77,8
Суммарный процент			94,4

высокой смертностью. При этом класс низкого риска оказался весьма неоднородным с точки зрения потенциального риска летального исхода и модель II, основанная на выявлении не одного (E-кадгерин, модель I), а двух показателей (β -катенина и CD44) относит к выборке с минимальным риском летального исхода большее число больных (53,8% против 39,1% в модели I). Необходимо обратить внимание и на тот факт, что логистическая регрессия классифицирует в класс 1 не только папиллярные микрокарциномы, но и опухоли больших размеров (pT2), в том числе с экстра tireоидным распространением (pT3). Поскольку одним из основных прогностических факторов при РЩЖ считается именно инвазивный рост опухоли, следует полагать, что оценка экспрессии молекул адгезии позволяет более точно, по сравнению с системой TNM, ранжировать пациентов в зависимости от риска летального исхода.

Крибриформно-морулярный вариант ПРЩЖ, исходя из особенностей молекулярно-биологических механизмов возникновения (мутации APC-гена), морфологического строения и клинического течения, ряд исследователей предлагает выделять в отдельную форму РЩЖ. Полученные нами результаты ИГХ изучения E-кадгерина и β -катенина при этом варианте косвенно подтверждает подобную точку зрения. Характер экспрессии этих молекул при КМВ не укладывается в рамки установленных для них взаимоотношений при

других вариантах ПРЦЖ. Во всех 8 наблюдениях, наряду с выраженным цитоплазматическим, был выявлен ядерный тип ИГХ реакции с Ат к β -катенину. Ни в одном из остальных 42 наблюдений ПРЦЖ ядерного окрашивания не обнаружено. Подобные особенности экспрессии β -катенина при КМВ ПРЦЖ связаны с нарушением деградации этого белка и повышением его уровня в клетке, вследствие мутаций APC-гена, и имеют, прежде всего, важное практическое значение, так как могут быть использованы в качестве значимого диагностического критерия для морфологической верификации данного варианта папиллярной карциномы. Экспрессия E-кадгерина при КМВ ПРЦЖ достоверно чаще характеризовалась цитоплазматическим типом ($U=84,0$, $p=0,02$) и снижением КЭ ($U=44,5$, $p<0,01$) по сравнению с остальными наблюдениями ПРЦЖ. В группе ПРЦЖ снижение экспрессии E-кадгерина отмечено в случаях катаплазии ПРЦЖ в НРЦЖ; в солидных структурах папиллярной карциномы; в опухолях с инвазивным характером роста по сравнению с инкапсулированными новообразованиями. Необходимо отметить, что, несмотря на низкие показатели экспрессии E-кадгерина, КМВ во всех случаях был представлен инкапсулированными опухолевыми узлами (в двух случаях с мультифокальным характером роста), без признаков инвазии их капсулы в половине случаев; доминирующими компонентами был папиллярный, фолликулярный и крибриформный, в то время как веретеновидноклеточный и солидный компоненты были минимально выражены; имеющиеся в литературе данные указывают на благоприятное клиническое течение и прогноз этого варианта ПРЦЖ.

Крибриформно-морулярный вариант ПРЦЖ встречается в виде двух форм – семейной, ассоциированной с семейным аденоматозным полипозом кишечника, и спорадической. Определяющим дифференциально-диагностическим критерием для них, на сегодняшний день, является установление характера мутации APC-гена, а именно герминогенной или соматической соответственно. В нашем исследовании диагностирован один случай семейной формы КМВ ПРЦЖ, имеющий мультифокальный характер роста и выделенный на основании ряда клинических данных, а также семейного анамнеза. В этом наблюдении, при оценке ИГХ реакции с Ат к β -катенину, нами обнаружен признак, отсутствующий в остальных случаях КМВ ПРЦЖ и не описанный в литературе. В фолликулах ПРЦЖ, расположенных вне зоны роста опухолевых узлов, и характеризующихся отсутствием каких-либо признаков опухолевой трансформации, среди клеток с типичным мембранным окрашиванием, имели место одиночные клетки с цитоплазматической и ядерной экспрессией β -катенина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. В опухолевых клетках недифференцированного рака щитовидной железы по сравнению с дифференцированными формами карцином установлено преобладание цитоплазматического типа экспрессии E-кадгерина и β -катенина (Манна-Уитни критерий $U=63,0$, $p<0,01$ и $U=25,0$, $p<0,01$ для папиллярного рака; $U=15,0$, $p=0,01$ и $U=10,0$, $p<0,01$ для медуллярного рака), а также снижение значений их коэффициента экспрессии ($U=13,0$, $p<0,01$ и $U=5,0$, $p<0,01$ для папиллярного рака; $U=1,0$, $p<0,01$ и $U=2,0$, $p<0,01$ для медуллярного рака). Выявлено статистически значимое уменьшение уровня экспрессии E-кадгерина в раковых клетках папиллярного рака с катаплазией в анапластический по сравнению с папиллярной карциномой без катаплазии ($U=14,0$, $p=0,03$). Полученные результаты указывают на то, что изменение типа и снижение уровня экспрессии компонентов кадгерин/катенинового комплекса связано со снижением степени дифференцировки рака щитовидной железы [2, 4].

2. Экспрессия CD44 установлена для рака щитовидной железы из фолликулярного эпителия, представленного анапластической и папиллярной карциномой. В нормальном фолликулярном эпителии ткани железы выявлена негативная и/или слабопозитивная реакция с антителами к CD44. Подобные закономерности свидетельствуют о том, что наличие экспрессии этой молекулы характерно для злокачественного опухолевого роста. Отсутствие статистически значимых различий типа и уровня экспрессии CD44 в клетках папиллярной и анапластической карциномы ($U=192,5$, $p=0,68$) указывает на то, что изменение уровня экспрессии CD44 в опухолях из фолликулярного эпителия щитовидной железы не отражает степень их дифференцировки. Установлено отсутствие экспрессии CD44 как в C-клетках железы, так и в клетках медуллярного рака, что не позволяет расценивать эту молекулу в качестве маркера злокачественного роста для новообразований щитовидной железы из C-клеток [2, 3, 4].

3. Папиллярный рак щитовидной железы характеризуется гетерогенностью экспрессии E-кадгерина, которая зависит от цитогенеза, гистоархитектоники, характера роста карциномы и не зависит от ее гистологического варианта. Впервые установлено снижение уровня экспрессии и изменение ее типа в солидных структурах по сравнению с папиллярными ($U=30,0$, $p=0,01$) и фолликулярными ($U=39,0$, $p<0,01$), в оксифильных и оксифилоидных клетках по сравнению с опухолевыми клетками без признаков оксифильноклеточной трансформации ($U=13,0$, $p<0,01$), а также в карциномах с инвазивным ростом, по сравнению с инкапсулированными новообразованиями ($U=32,0$, $p=0,03$) [3, 5, 7, 8].

4. Установлена корреляция ($\rho=0,34$, $p=0,03$) между метастазированием папиллярного рака щитовидной железы в регионарные лимфатические узлы и повышением уровня экспрессии CD44 клетками первичной карциномы, что

указывает на принципиальную роль этой молекулы в приобретении раковыми клетками локомоторной способности. Регионарные метастазы как папиллярного, так и медуллярного рака щитовидной железы характеризуются статистически значимым повышением уровня экспрессии E-кадгерина (Вилкоксона критерий $T=9,0$, $p=0,03$ и $T=1,0$, $p=0,03$) по сравнению с первичной карциномой у тех же пациентов, что свидетельствует о снижении метастатического потенциала метастазов опухоли [2, 3, 4].

5. Крибриформно-морулярный вариант папиллярного рака щитовидной железы имеет отличный от других вариантов папиллярной карциномы спектр экспрессии E-кадгерина и β -катенина. Установлен выраженный цитоплазматический тип экспрессии β -катенина с транслокацией его в ядро при снижении уровня экспрессии E-кадгерина. Ядерная экспрессия может быть использована в практической онкоморфологии для диагностики крибриформно-морулярного варианта папиллярного рака щитовидной железы [1, 6].

6. По результатам логистической регрессии установлено, что снижение уровня экспрессии E-кадгерина и β -катенина, а также повышение уровня экспрессии CD44 достоверно ассоциировано со снижением выживаемости больных папиллярным и анапластическим раком. Построенные две модели позволяют с высокой точностью (92,6 и 94,4%) предсказывать вероятность смерти от прогрессирования заболевания [2].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Ядерная экспрессия β -катенина служит дополнительным диагностическим критерием для верификации крибриформно-морулярного варианта папиллярного рака щитовидной железы. Использование иммуногистохимического исследования с антителами к β -катенину и выявление ядерного типа окрашивания опухолевых клеток является основанием включения этих пациентов в особую клиническую группу для дифференциальной диагностики синдрома семейного аденоматозного полипоза кишечника. Выделение подобной группы больных обосновано необходимостью выработки особой тактики наблюдения таких пациентов, а также их родственников.

2. Разработанные прогностические модели позволяют формировать контингенты пациентов в зависимости от риска прогрессирования заболевания и вероятности летального исхода, что может быть использовано для послеоперационного наблюдения и диспансеризации больных.

3. Предложенная в работе методика оценки результатов иммуногистохимической реакции с антителами к E-кадгерину, β -катенину и CD44 по приведенной формуле, учитывающей как интенсивность, так и распространенность иммуногистохимического окрашивания, может быть

рекомендована в научно-исследовательской работе. Использованный метод применим не только для оценки изученных адгезивных молекул в опухолях иных локализаций, но и для других клеточных белков, имеющих мембранную и/или цитоплазматическую локализацию.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах

1. Бич, Т. А. Крибриформно-морулярный вариант папиллярного рака щитовидной железы: морфологические и иммуногистохимические особенности / Т. А. Бич // Медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 35–37.
2. Бич, Т.А. Прогностическое значение экспрессии Е-кадгерина, β -катенина и CD44 в папиллярных и анапластических карциномах щитовидной железы / Т.А. Бич, Ю.Е. Демидчик // Онкологический журнал. – 2008. – Т. 2, № 3. – С. 83–91.
3. Бич, Т.А. Папиллярный рак щитовидной железы: мультифакториальная характеристика экспрессии Е-кадгерина, β -катенина и CD44 / Т.А. Бич, Е.Д.Черствый, А.М.Неровня // Здоровоохранение. – 2008. – № 10. – С. 4–9.
4. Бич, Т.А. Молекулы клеточной адгезии при раке щитовидной железы: иммуногистохимические аспекты экспрессии Е-кадгерина, β -катенина и CD44 / Т.А. Бич, Е.Д. Черствый, А.М. Неровня // Медицинские новости. – 2008. – № 13. – С. 94 – 97.

Статьи в сборниках научных трудов

5. Бич, Т.А. Иммуногистохимическая характеристика некоторых аспектов межклеточного взаимодействия при папиллярном раке щитовидной железы / Т.А. Бич // Труды молодых ученых 2007 : сб. науч. работ / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. С.Л. Кабака. – Минск, 2007. – С. 16–19.
6. Бич, Т. А. Особенности экспрессии β -катенина и Е-кадгерина в случаях крибриформно-морулярного варианта папиллярного рака щитовидной железы / Т. А. Бич // Молодежь в науке – 2007: прил. к журн. «Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі». В 4 ч. Ч. 1ю Серия биологических наук; серия медицинских наук / редкол. серии биол. наук: И.Д. Волоотовский (гл. ред.), А.Г. Лобанок [и др.]; редкол. серии мед. наук: Е.Ф. Конопля (гл. ред.), А.Г. Мрочек [и др.]. – Минск: Белорус. наука, 2008. – С. 344–346.

Тезисы докладов

7. Бич, Т. А. Экспрессия Е-кадгерина и β -катенина в папиллярном раке щитовидной железы / Т. А. Бич // Высокие технологии в морфологии, их значение в клинике и перспективы внедрения в практическое

здравоохранение : материалы I съезда патологоанатомов Республики Беларусь, Минск, 12–13 июня 2006 г. / Белорус. гос. мед. ун-т, Белорус. науч. о-во патол-в ; ред. совет : М. К. Недзьведь [и др.]. – Минск, 2006. – С. 5–6.

8. Бич, Т. А. Экспрессия молекул клеточной адгезии при папиллярном раке щитовидной железы / Т. А. Бич // Актуальные вопросы диагностики и лечения онкологических заболеваний: материалы респ. науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию онкологической службы Витебской области, Витебск, 8–9 ноября 2007г. / Витебский гос. мед. ун-т; редкол.: Н.Г. Луд [и др.]. – Витебск, 2007. – С. 18–19.

РЭЗІЮМЭ

Біч Таццяна Аляксандраўна

Параўнальны аналіз экспрэсіі некаторых адгезійных малекул пры дыферэнцыраваных і недыферэнцыраваных формах рака шчытападобнай залозы

Ключавыя словы: шчытападобная залоза, рак, імунагістахімія, малекулы адгезіі, E-кадгерын, β -катэнін, CD44.

Мэта даследавання: вызначыць экспрэсію E-кадгерына, β -катэніна і CD44 у дыферэнцыраваных (папілярнай, медулярнай) і недыферэнцыраваных карцыномах шчытападобнай залозы ва ўзаемасувязі з клініка-марфалагічнымі адзнакамі.

Метады даследавання: светавая мікраскапія, імунагістахімічнае акрашванне, статыстычны аналіз.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: устаноўлена зніжэнне экспрэсіі E-кадгерына і β -катэніна па меры зніжэння ступені дыферэнцыроўкі рака шчытападобнай залозы. Вызначана адсутнасць экспрэсіі CD44 у C-клетках і у медулярнай карцыноме. У выпадках папілярнага рака упершыню устаноўлена зніжэнне экспрэсіі E-кадгерына у солідных структурах, у аксіфільных і аксіфілоідных клетках, у пухлінах з інвазіўным характарам росту. Вызначана павелічэнне экспрэсіі CD44 у клетках папілярнага рака з рэгіянарнымі метастазамаі. Устаноўлена павышэнне экспрэсіі E-кадгерына у клетках рэгіянарных метастазаў папілярнай і медулярнай карцыномы у параўнанні з першапачатковым пухлінным вузлом шчытападобнай залозы у тых самых пацыентаў. Вызначана ядзерная транслакацыя β -катэніна пры зніжэнні экспрэсіі E-кадгерына у выпадках крыбрыформна-марулярнага варыянта папілярнага рака. Устаноўлена прагнастычнае значэнне экспрэсіі вывучаных малекул адгезіі.

Ступень выкарыстання атрыманых вынікаў: ядзерная экспрэсія β -катэніна павінна быць выкарыстана для марфалагічнай верыфікацыі крыбрыформна-марулярнага варыянта папілярнай карцыномы. Распрацаваныя прагнастычныя мадэлі дазваляюць індывідуалізаваць схемы тэрапіі і пасляоперацыйнага назірання за пацыентамі. Прапанаваная методыка ацэнкі экспрэсіі E-кадгерына, β -катэніна і CD44 можа быць рэкамендавана у навукова-даследчай рабоце пры вывучэнні іншых бялкоў.

Галіна выкарыстання: паталагічная анатомія, анкалогія.

РЕЗЮМЕ

Бич Татьяна Александровна

Сравнительный анализ экспрессии некоторых адгезивных молекул при дифференцированных и недифференцированных формах рака щитовидной железы

Ключевые слова: щитовидная железа, рак, иммуногистохимия, молекулы адгезии, E-кадгерин, β -катенин, CD44.

Цель исследования: определить экспрессию E-кадгерина, β -катенина и CD44 в дифференцированных (папиллярной и медуллярной) и недифференцированных карциномах щитовидной железы во взаимосвязи с клинико-морфологическими признаками.

Методы исследования: световая микроскопия, иммуногистохимическое окрашивание, статистический анализ.

Полученные результаты и их новизна: установлено снижение экспрессии E-кадгерина и β -катенина по мере снижения степени дифференцировки рака щитовидной железы. Выявлено отсутствие экспрессии CD44 в C-клетках и в медуллярной карциноме. В случаях папиллярного рака впервые установлено снижение экспрессии E-кадгерина в солидных структурах, в оксифильных и оксифилоидных клетках, в опухолях с инвазивным характером роста. Выявлено увеличение экспрессии CD44 в клетках папиллярного рака с регионарными метастазами. Установлено повышение экспрессии E-кадгерина в клетках регионарных метастазов папиллярной и медуллярной карциномы по сравнению с первичным опухолевым узлом щитовидной железы у тех же пациентов. Выявлена ядерная транслокация β -катенина при снижении экспрессии E-кадгерина в случаях крибриформно-морулярного варианта папиллярного рака. Установлено прогностическое значение экспрессии изученных молекул адгезии.

Степень использования полученных результатов: ядерная экспрессия β -катенина должна быть использована для морфологической верификации крибриформно-морулярного варианта папиллярной карциномы. Разработанные прогностические модели позволяют индивидуализировать схемы терапии и послеоперационного наблюдения пациентов. Предложенная методика оценки экспрессии E-кадгерина, β -катенина и CD44 может быть рекомендована в научно-исследовательской работе при изучении других белков.

Область применения: патологическая анатомия, онкология.

SUMMARY

Bich Tatiana

Comparative analysis of certain adhesive molecules expression at differentiated and non-differentiated thyroid cancer

Key words: thyroid gland, cancer, immunohistochemistry, adhesive molecules, E-cadherin, β -catenin, CD44.

Goal of the study: to reveal the expression levels of E-cadherin, β -catenin and CD44 in differentiated (both papillary and medullary ones) and non-differentiated carcinomas of thyroid gland and their correlation to clinical-morphological features.

Methods: Light microscopy, immunohistochemical staining, statistical analysis.

Results and the main findings: E-cadherin and β -catenin expression levels decrease has been detected in relation to thyroid cancer differentiation level decrease, while CD44 expression has been absent in C-cells and in medullar carcinomas. Decrease of E-cadherin expression in solid structures of papillary cancer cases have been firstly detected, including oxyphilic, and oxyphiloid cells, and cancer cases with invasive growth. Elevated expression levels of CD44 have been shown in regional metastatic papillary cancer tumor cells. Increased expression levels of E-cadherin have been detected in regional metastatic cells of papillary and medullary carcinoma cases compared to the primary thyroid tumor node of the same patients. β -catenin nuclear translocation has been found in cribriform-morular variant of papillary carcinoma while simultaneous decreased levels of E-cadherin expression have been present. The prognostic significance of expression levels of adhesive molecules studied has been revealed.

Recommendations for usage: β -catenin nuclear translocation could be used for morphologic verification in cribriform-morular variant of papillary carcinoma. The developed prognostic models let us apply more individualized therapy schemes to patients and their post-operational monitoring. The proposed methodology for the assessment of E-cadherin, β -catenin and CD44 expression levels may be recommended for research studies of other proteins.

Area of application: pathology, oncology.