

Экспрессия Е-кадгерина в опухолевых эмболах при раке желудка

© Н.В. ДАНИЛОВА¹, И.А. МИХАЙЛОВ¹, Н.А. ОЛЕЙНИКОВА¹, П.Г. МАЛЬКОВ^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Медицинский научно-образовательный центр, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Определение уровня экспрессии Е-кадгерина в опухолевых эмболах при раке желудка, сравнение с экспрессией в опухоли, определение зависимости экспрессии Е-кадгерина в опухолевых эмболах от клинико-морфологических характеристик новообразования.

Материал и методы. В исследовании использованы образцы операционного материала от 280 пациентов с верифицированным диагнозом рака желудка. Проведено определение экспрессии Е-кадгерина иммуногистохимическим методом. Результаты реакций оценивали полуколичественно и сопоставляли с основными клинико-морфологическими характеристиками рака желудка (гистологический тип по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 2019 г., гистологический тип по классификации Р. Lauren, клиническая стадия, глубина инвазии (Т), количество метастазов в лимфатических узлах (N), наличие/отсутствие отдаленных метастазов (M), локализация опухоли в желудке).

Результаты. Среди 280 случаев рака эмболы обнаружены лишь в 67 случаях, которые и были использованы для дальнейшего анализа. Остальные образцы из анализа исключены, так как при дорезке иммуногистохимических препаратов эмболы в срезы не попали. Во всей выборке в опухолевых эмболах экспрессия Е-кадгерина была значимо выше ($p < 0,001$), чем в опухолевой ткани. При этом не выявлено ни одного случая, где уровень экспрессии Е-кадгерина снижался в эмболах по сравнению с опухолью. Значимое повышение экспрессии Е-кадгерина в опухолевых эмболах по сравнению с первичной опухолью отмечено для всех гистологических типов (ВОЗ, 2019 г.), для промежуточного и диффузного типов по классификации Р. Lauren ($p < 0,001$). Сравнение экспрессии в эмболах и опухоли для новообразований, различающихся по глубине инвазии (Т), стадии и локализации, не выявило статистически значимых различий. Повышение экспрессии Е-кадгерина в эмболах по сравнению с опухолями характеризовалось более высоким уровнем значимости при наличии метастазов (N1, N2, N3a, N3b; $p < 0,001$), чем при их отсутствии (N0; $p = 0,016$).

Заключение. В результате исследования впервые показано статистически значимое увеличение экспрессии Е-кадгерина в опухолевых эмболах по сравнению с первичной опухолью. Наибольшее увеличение экспрессии Е-кадгерина в эмболах характерно для опухолей диффузного типа по классификации Р. Lauren, а также для опухолей с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах, что является доказательством его важной роли в поддержании целостности эмболов и опухолевой диссеминации.

Ключевые слова: Е-кадгерин, рак желудка, эмболы, экспрессия, иммуногистохимия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Данилова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7848-6707>; e-mail: natalyadanilova@gmail.com

Михайлов И.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8020-369X>

Олейникова Н.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8564-8874>

Мальков П.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-5074-3513>

Автор, ответственный за переписку: Данилова Н.В. — e-mail: natalyadanilova@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Данилова Н.В., Михайлов И.А., Олейникова Н.А., Мальков П.Г. Экспрессия Е-кадгерина в опухолевых эмболах при раке желудка. *Архив патологии.* 2021;83(3):11–19. <https://doi.org/10.17116/patol20218303111>

E-cadherin expression in tumor emboli in gastric cancer

© N.V. DANILOVA¹, I.A. MIKHAILOV¹, N.A. OLEYNIKOVA¹, P.G. MALKOV^{1,2}

¹Lomonosov Moscow State University, Medical Research and Educational Center, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To determine the level of E-cadherin expression in tumor emboli, to compare it with expression in a tumor, to determine the dependence of E-cadherin expression in tumor emboli on the clinical and morphological characteristics of gastric cancer.

Material and methods. We used samples of surgical material from 280 patients with a verified diagnosis of gastric cancer. E-cadherin expression was determined by immunohistochemical method. The results of the reactions were assessed semi-quantitatively and compared with the main clinical and morphological characteristics of gastric cancer (histological type according to the WHO classification 2019, histological type according to the classification of P. Lauren, clinical stage, depth of invasion (T), number of metastases in lymph nodes (N), presence or/absence of distant metastases (M), tumor localization in the stomach).

Results. Among 280 cases of cancer, emboli were detected only in 67 cases, used for further analysis. The rest of the samples were excluded from the analysis, since emboli did not get into the sections during the cutting of immunohistochemical prepa-

rations. The expression of E-cadherin in tumor emboli was significantly higher ($p < 0.001$) than in tumor tissue. At the same time, no cases identified where the level of E-cadherin decreased in emboli compared to the tumor. A significant increase in the expression of E-cadherin in tumor emboli compared to the primary tumor was noted for all histological types according to WHO 2019, for intermediate and diffuse types according to the P. Lauren classification ($p < 0.001$). Comparison of expression in emboli and tumors for neoplasms with different depths of invasion (T), different stages and different localizations did not reveal statistically significant differences. An increase in the expression of E-cadherin in emboli compared to tumors was characterized by a higher level of significance in the presence of metastases (N1, N2, N3a, N3b; $p < 0.001$) than in the absence of metastases (N0; $p = 0.016$). **Conclusion.** The study revealed a statistically significant increase in the expression of E-cadherin in tumor emboli compared to the primary tumor, which is evidence of its important role in maintaining the integrity of emboli and tumor dissemination.

Keywords: E-cadherin, gastric cancer, emboli, expression, immunohistochemistry.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Danilova N.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7848-6707>

Mikhailov I.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8020-369X>

Oleynikova N.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8564-8874>

Malkov P.G. — <https://orcid.org/0000-0001-5074-3513>

Corresponding author: Danilova N.V. — e-mail: natalyadanilova@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Danilova NV, Mikhailov IA, Oleynikova NA, Malkov PG. E-cadherin expression in tumor emboli in gastric cancer. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2021;83(3):11–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20218303111>

Кадгерин — семейство трансмембранных или мембраносвязанных гликопротеинов, обеспечивающих специфическую кальцийзависимую адгезию клеток [1]. Кадгерин входит в состав межклеточных контактов и играет важную роль в морфогенезе многих тканей и органов [2–4]. Данное семейство включает 5 подсемейств: классические кадгерин-1-го типа, кадгерин-2-го типа, кадгерин десмосом (десмоколлин и десмоглеин), протокадгерин и кадгеринсвязанные белки [5, 6].

Е-кадгерин (эпителиальный кадгерин, кадгерин-1) относится к классическим кадгеринам и получил префикс Е (epithelial), поскольку обнаруживается в эпителиальных клетках в отличие от N-кадгерина (определяется в нервных клетках) и Р-кадгерина (выявляется в плаценте) [7]. Е-кадгерин кодируется геном *CDH1*; он включает в себя внеклеточный, трансмембранный и внутриклеточный домены [8]. Внутриклеточный домен связывает β -катенин и α Е-катенин с образованием Е-кадгерин/ β -катенин/ α Е-катенинового комплекса, известного как CCC-комплекс [9–13]. CCC-комплекс динамически связан с актиновым цитоскелетом и принимает участие в поддержании полярности, регулировке подвижности и пролиферации эпителиальных клеток [14–17].

Большинство авторов подчеркивают существенную роль Е-кадгерина в канцерогенезе в качестве опухолевого супрессора [18–21]. Как показано в экспериментальных исследованиях, снижение функции Е-кадгерина связано с приобретением клетками мезенхимального фенотипа, усилением миграции, инвазивных свойств [22–25], способности к метастазированию [23, 26, 27].

Помимо функции опухолевого супрессора обсуждаются и другие возможные механизмы участия Е-кадгерина в прогрессии опухолей. На моделях воспалительной карциномы молочной железы показана важная роль Е-кадгерина в интравазации клеток опухоли, поддержании целостности опухолевых эмболов и дальнейшем метастазировании [28, 29]. Опухолевые эмболы — это не просто случайные конгломераты опухолевых клеток, их биология гораздо сложнее, чем предполагалось ранее. Клетки опухолевых эмболов не чувствительны к системной химиоте-

рапии и при этом сохраняют жизнеспособность, что обеспечивает реализацию опухолевого метастазирования. Данные характеристики реализуются в опухолевых эмболах посредством гиперэкспрессии Е-кадгерина, обеспечивающего формирование межклеточных контактов. В исследовании J. Tomlinson и соавт. [30–33] на ксенографтной модели MARY-X воспалительной карциномы молочной железы показано, что Е-кадгерин гиперэкспрессируется в опухолевых эмболах, обеспечивая существование компактных опухолевых структур, подобных клеточным сфероидом. Опухолевые эмболы в этой модели не способны связываться с эндотелиальными клетками благодаря повышенной экспрессии sialyl-Lewis X/A-дефицитного муцина 1, который не может связываться с Е-селектином (основной молекулой адгезии эндотелиальных клеток) [30]. Сочетание гиперэкспрессии Е-кадгерина и неспособности эмболов к адгезии на эндотелиальных клетках облегчает пассивную диссеминацию эмболов. Таким образом, Е-кадгерин может выполнять функцию промотора опухолевой диссеминации [34].

Описанные свойства Е-кадгерина продемонстрированы на ксенографтной модели рака молочной железы [33], культуре клеток плоскоклеточного рака (HSC-3) и клеток саркомы Юинга [35, 36], однако подобных данных для рака желудка в литературе нет. Хотя известно, что в спорадическом диффузном/смешанном раке желудка соматические мутации, вызывающие отсутствие или аномальную экспрессию Е-кадгерина, встречаются в 20–60% случаев [37–40].

Цель работы — определить уровень экспрессии Е-кадгерина в опухолевых эмболах при раке желудка, сравнить его с уровнем экспрессии в опухоли, установить зависимость экспрессии Е-кадгерина в опухолевых эмболах от клинико-морфологических характеристик рака желудка.

Материал и методы

В исследовании использованы образцы операционного материала от 280 пациентов с верифицированным диа-

гнозом рака желудка, не получавших в предоперационном периоде химиотерапию или лучевую терапию.

Каждый образец окрашивали гематоксилином и эозином, а также определяли экспрессию Е-кадгерина (использовали клон NCH-38 Dako/Agilent Technologies, США). Постановку иммуногистохимических реакций осуществляли с помощью системы детекции UltraVision Quanto (Thermo Fisher Scientific, США) в иммуноштейнере Autostainer 480S (Thermo Fisher Scientific, США). В сомнительных случаях для подтверждения наличия эмболов именно в лимфатических сосудах использовали двойную систему детекции (Double Stain IHC Kit: M&R on human tissue (DAB&AP/Red, Abcam ab210059) с антителами к Е-кадгерину (мышинные, клон NCH-38 Dako/Agilent Technologies, США, окрашивание в коричневый цвет) и подопланину (кроличьи, Abcam, клон EPR22182, Abcam, Великобритания, окрашивание в красный цвет).

Результаты реакций в опухолевых клетках и эмболах оценивали полуколичественным методом по N. Setia и соавт. [41] с использованием светового микроскопа DM2500 (Leica Microsystems, Германия). Методика оценки экспрессии подразумевала разделение случаев на 4 категории: 0 — экспрессия отсутствует; 0,33 — экспрессия слабая, определяется в виде отдельных глыбок в цитоплазме клеток; 0,66 — умеренная или выраженная экспрессия, локализуемая в цитоплазме клеток и на мембране; 0,99 — умеренная или выраженная экспрессия, локализуемая только на мембране клеток.

Полученные результаты были сопоставлены с основными клиничко-морфологическими характеристиками рака желудка (гистологический тип по классификации ВОЗ, 2019 г., гистологический тип по классификации P. Lauren, клиническая стадия, глубина инвазии (Т), количество метастазов в лимфатических узлах (N), наличие/отсутствие отдаленных метастазов (M), локализация опухоли в желудке).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Для статистической обработки результатов использовали критерий Шапиро—Уилка для проверки гипотез о нормальном распределении полученных данных; анализ на основе таблиц сопряженности и критерий χ^2 Пирсона.

Результаты и обсуждение

Среди 280 случаев рака в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, наличие опухолевых эмболов в лимфатических сосудах отмечено в 137 наблюдениях. Однако в препаратах, окрашенных с помощью иммуногистохимического метода на Е-кадгерин, опухолевые эмболы были обнаружены лишь в 67 случаях, которые использованы для дальнейшего анализа. Остальные 70 случаев из анализа исключены, так как при дорезке иммуногистохимических препаратов эмболы в срезы не попали.

Распределение пациентов по полу и возрасту, а также по клиническим стадиям и гистологическим типам рака (классификация ВОЗ, 2019 г.) представлено в табл. 1.

В анализируемой группе, состоящей из 67 больных, подавляющее большинство составили пациенты от 51 года до 70 лет с III стадией заболевания и преимущественно тубулярным гистологическим типом опухоли.

Экспрессия Е-кадгерина в ткани опухоли (рис. 1) была распределена следующим образом: 0 — 1 (1,5%) случай, 0,33 — 14 (20,9%) случаев, 0,66 — 28 (41,8%) случаев, 0,99 — 24 (35,8%) случая. Таким образом, в подавляющем большинстве наблюдений рака желудка демонстрировали сохранение мембранной экспрессии Е-кадгерина, в том числе если речь идет о дискогезивных раках (мембранная и мембранно-цитоплазматическая экспрессия выявлена в 8 случаях из 17). С другой стороны, среди опухолей с низким

Таблица 1. Половозрастные характеристики выборки пациентов, распределение по стадиям и гистологическим типам (классификация ВОЗ, 2019 г.)

Возрастная группа, годы	Мужчины	Женщины	Итого
35—40	0	1	1
41—50	5	0	5
51—60	14	7	21
61—70	13	13	26
71—80	7	5	12
Старше 80	1	1	2
Всего	40	27	67
Клиническая стадия	Мужчины	Женщины	Итого
IA	2	2	4
IB	0	1	1
IIA	3	1	4
IIB	3	5	8
IIIA	6	3	9
IIIB	10	7	17
IIIC	11	3	14
IV	5	5	10
Всего	40	27	67
Гистологический тип (ВОЗ, 2019 г.)	Мужчины	Женщины	Итого
Тубулярный	22	16	38
Дискогезивный	9	8	17
Смешанный	9	3	12
Всего	40	27	67

уровнем экспрессии Е-кадгерина (0 и 0,33, так называемая аберрантная экспрессия) преобладали дискогезивные раки — 60% (9 случаев из 15). В группе с нормальной экспрессией Е-кадгерина (0,66 и 0,99) дискогезивные раки встречались значительно реже (15%, 8 случаев из 52). Распределение уровней экспрессии Е-кадгерина в опухоли и в опухолевых эмболах по основным клиничко-морфологическим параметрам представлено в табл. 2.

Во всей выборке в опухолевых эмболах экспрессия Е-кадгерина была значимо выше ($p<0,001$), чем в опухолевой ткани: 0,33 — 1 (1,5%) случай, 0,66 — 11 (16,4%) случаев, 0,99 — 55 (82,1%) случаев (рис. 2, рис. 3а). При этом не выявлено ни одного случая, где уровень экспрессии Е-кадгерина снижался в эмболах по сравнению с опухолью: в 59,7% случаев наблюдалось увеличение экспрессии Е-кадгерина, а в 40,3% случаев уровень экспрессии в опу-

холи был идентичен таковому в эмболах. Во всех 40,3% случаев выявлялись варианты нормальной, а не аберрантной экспрессии Е-кадгерина (0,66 и 0,99). Только в одном наблюдении экспрессия Е-кадгерина в эмболах отмечена на уровне 0,33, однако в этом материале реакция в опухолевых клетках отсутствовала полностью.

Значимое повышение экспрессии Е-кадгерина в опухолевых эмболах по сравнению с первичной опухолью отмечено для всех гистологических типов (ВОЗ, 2019 г.): тубулярного ($p=0,003$), смешанного ($p=0,026$), дискогезивного ($p<0,001$), для промежуточного и диффузного типов по классификации P. Lauren ($p<0,001$) (рис. 3б, 3в). Сравнение экспрессии в эмболах и в опухоли для новообразований, различающихся по глубине инвазии (Т), стадии и локализации, не выявило статистически значимых различий. Повышение экспрессии Е-кадгерина в эмболах по сравне-

Таблица 2. Распределение уровня экспрессии Е-кадгерина в опухоли и в опухолевых эмболах в разрезе основных клиничко-морфологических характеристик опухоли

Клиничко-морфологические свойства опухоли		Уровень экспрессии Е-кадгерина							
		в ткани опухоли				в опухолевых эмболах			
		0	0,33	0,66	0,99	0	0,33	0,66	0,99
Гистологический тип опухоли (ВОЗ, 2019 г.)									
Тубулярный	1	0	2	17	19	0	0	5	33
Дискогезивный	2	0	9	7	1	0	0	6	11
Смешанный	3	1	3	4	4	0	1	0	11
Глубина инвазии									
T1a/T1b	4	0	0	1	3	0	0	0	4
T2	5	0	0	0	4	0	0	0	4
T3	6	0	2	4	3	0	0	2	7
T4a	7	1	11	21	12	0	1	9	35
T4b	8	0	1	2	2	0	0	0	5
Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах									
N0	9	0	1	7	5	0	0	1	12
N1	10	0	0	4	3	0	0	1	6
N2	11	0	1	3	4	0	0	1	7
N3a	12	0	7	9	5	0	0	7	14
N3b	13	1	5	5	7	0	1	1	16
Наличие отдаленных метастазов									
M0	14	1	11	24	21	0	1	8	48
M1	15	0	3	4	3	0	0	3	7
Клиническая стадия (AJCC, 8-е издание)									
Стадия:									
IA	16	0	0	1	3	0	0	0	4
IB	17	0	0	0	1	0	0	0	1
IIA	18	0	0	3	1	0	0	0	4
IIIB	19	0	1	4	3	0	0	1	7
IIIA	20	0	1	4	4	0	0	2	7
IIIB	21	0	5	9	3	0	0	5	12
IIIC	22	1	4	3	6	0	1	0	13
IV	23	0	3	4	3	0	0	3	7
Локализация опухоли желудка									
Верхняя треть	24	0	3	4	7	0	0	2	12
Средняя треть	25	0	8	14	10	0	0	7	25
Нижняя треть	26	0	1	6	6	0	0	2	11
Субтотальная	27	1	2	4	1	0	1	0	7
Тип опухоли по P. Lauren									
Кишечный	28	0	0	2	15	0	0	1	16
Диффузный	29	0	9	7	1	0	0	6	11
Промежуточный	30	1	5	19	8	0	1	4	28

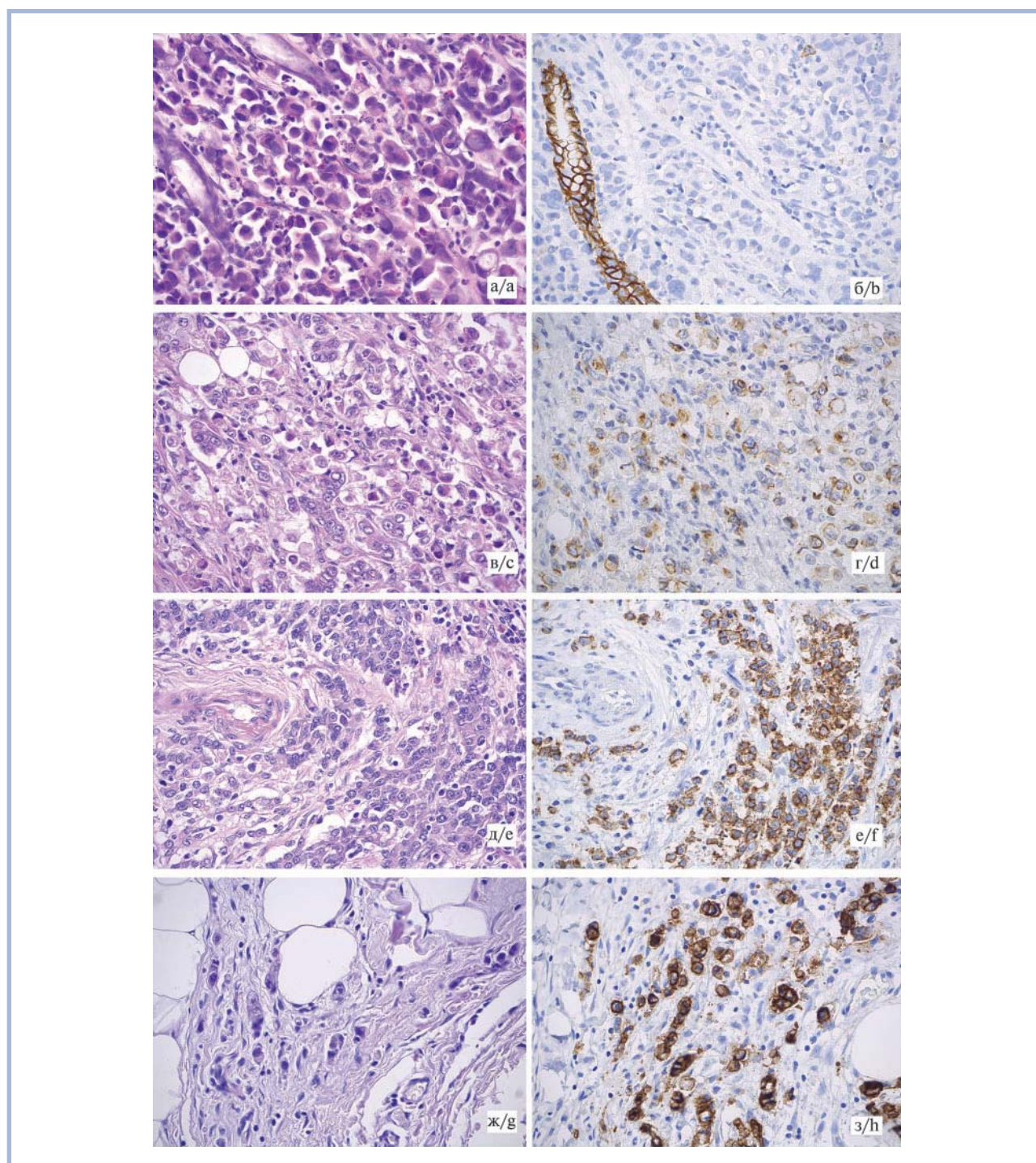


Рис. 1. Экспрессия Е-кадгерина различной интенсивности в ткани рака желудка.

а — дискогезивная карцинома желудка; б — отсутствие экспрессии Е-кадгерина в клетках дискогезивной опухоли (0); в — дискогезивная карцинома желудка; г — слабая цитоплазматическая экспрессия Е-кадгерина в клетках дискогезивной опухоли (0,33); д — низкодифференцированная тубулярная карцинома желудка; е — умеренная цитоплазматическая и мембранная экспрессия Е-кадгерина в клетках тубулярной опухоли (0,66); ж — дискогезивная карцинома желудка; з — выраженная мембранная экспрессия Е-кадгерина в клетках дискогезивной опухоли (0,99).

а, в, д, ж — окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$; б, г, е, з — иммуногистохимическое окрашивание с антителами к Е-кадгерину, $\times 40$.

Fig. 1. E-cadherin expression in gastric cancer.

а — poorly cohesive gastric carcinoma; б — absence of E-cadherin expression in tumor cells (0); в — poorly cohesive gastric carcinoma; д — weak cytoplasmic E-cadherin expression in tumor cells (0.33); е — poorly differentiated tubular gastric carcinoma; ф — cytoplasmic and membranous E-cadherin expression in tumor cells (0.66); г — poorly cohesive gastric carcinoma; h — membranous E-cadherin expression in tumor cells (0.99).

а, с, е, г — H&E staining, $\times 40$; б, д, ф, h — immunohistochemical staining with antibodies to E-cadherin, $\times 40$.

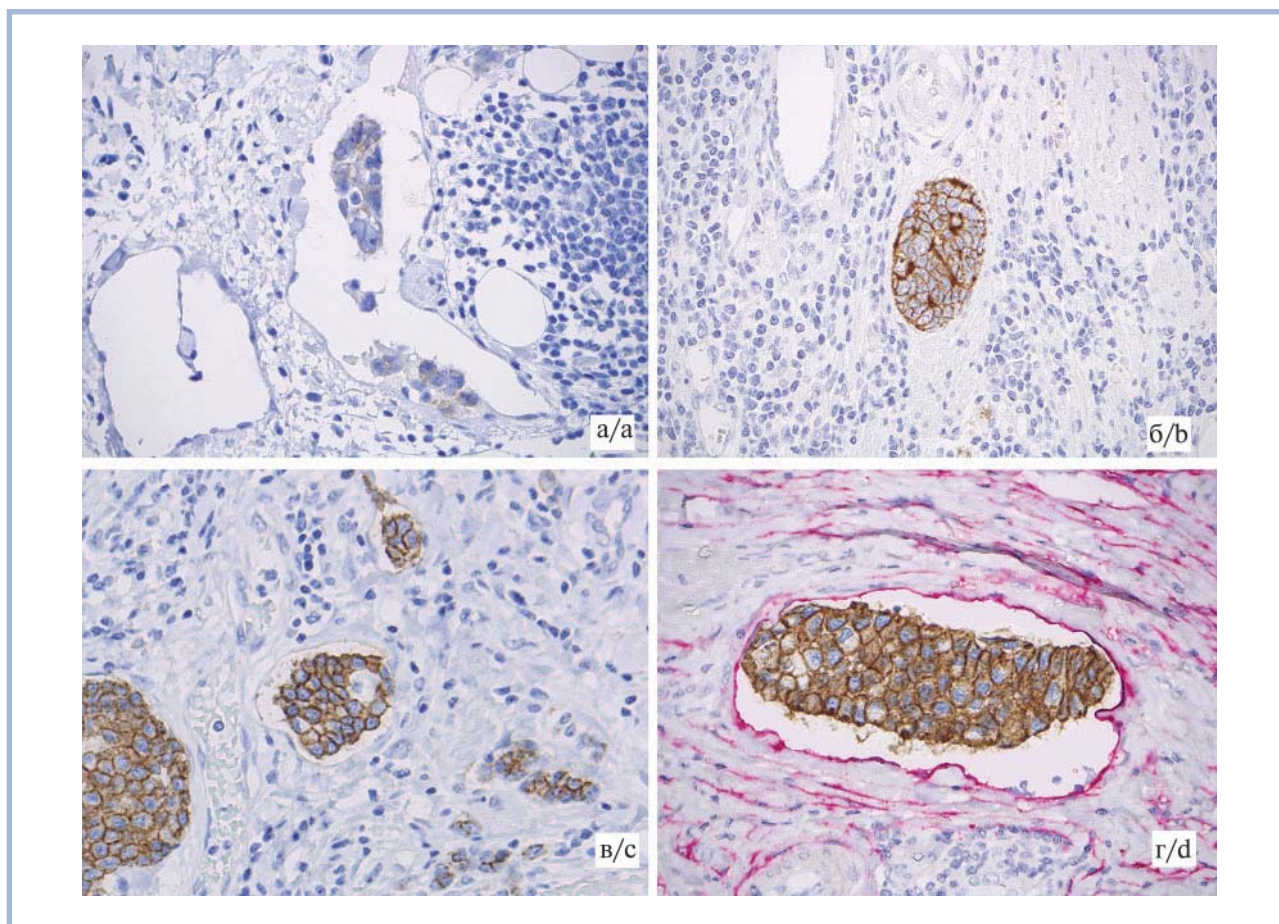


Рис. 2. Экспрессия Е-кадгерина различной интенсивности в опухолевых эмболах при раке желудка.

а — слабая цитоплазматическая экспрессия Е-кадгерина в клетках опухолевого эмбола (0,33); б — умеренная цитоплазматическая и мембранная экспрессия Е-кадгерина в клетках опухолевого эмбола (0,66); в — выраженная мембранная экспрессия Е-кадгерина в клетках опухолевого эмбола (0,99); г — выраженная мембранная экспрессия Е-кадгерина в клетках опухолевого эмбола, положительная экспрессия подопланина в эндотелии лимфатического сосуда.

а, б, в — иммуногистохимическое окрашивание с антителами к Е-кадгерину, $\times 40$; г — двойное иммуногистохимическое окрашивание с антителами к Е-кадгерину (коричневый цвет) и подопланину (красный цвет), $\times 40$.

Fig. 2. E-cadherin expression in tumor emboli.

а — weak cytoplasmic E-cadherin expression in tumor emboli (0.33); б — cytoplasmic and membranous E-cadherin expression in tumor emboli (0.66); в — membranous E-cadherin expression in tumor emboli (0.99); д — membranous E-cadherin expression in tumor emboli and positive podoplanin expression in lymphatic endothelium.

а, б, в — immunohistochemical staining with antibodies to E-cadherin, $\times 40$; д — double immunohistochemical staining with antibodies to E-cadherin and podoplanin, $\times 40$.

нию с опухолями характеризовалось более высоким уровнем значимости при наличии метастазов (N1, N2, N3a, N3b; $p < 0,001$), чем при их отсутствии (N0; $p = 0,016$) (рис. 3г).

При сравнении экспрессии Е-кадгерина между эмболами в контексте различных клинико-морфологических параметров значимые различия выявлены лишь между дискогезивным и смешанным типами ($p = 0,043$). Однако в данном случае уровень значимости приближается к $p = 0,05$ и полученная разница, скорее всего, обусловлена наличием в группе смешанных опухолей одного случая с уровнем экспрессии Е-кадгерина в эмболах 0,33. Этот выброс сделал возможным появление формального различия между группами, которое по своей сути не несет смысловой нагрузки. При сравнении экспрессии Е-кадгерина в эмболах в контексте других клинико-морфологических параметров значимых различий не обнаружено.

Таким образом, в опухолевых эмболах при раке желудка наблюдается значимое увеличение экспрессии Е-кадгерина по сравнению с первичной опухолью, даже в случаях с aberrантной экспрессией белка (0 и 0,33). Вероятно, в этих случаях снижение или отсутствие Е-кадгерина в опухоли обусловлено эпигенетическими механизмами (например, метилированием промотора гена *CDH1*). Это свидетельствует о том, что экспрессия маркера в опухоли не является константой и может быть отрегулирована самими опухолевыми клетками при необходимости.

Е-кадгерин не только играет роль в поддержании целостности опухолевого эмбола, но и обеспечивает жизнеспособность этих клеток. Экспериментально показано, что Е-кадгерин обеспечивает безъякорный рост (anchorage independent growth) в сфероиде культуры клеток плоско-

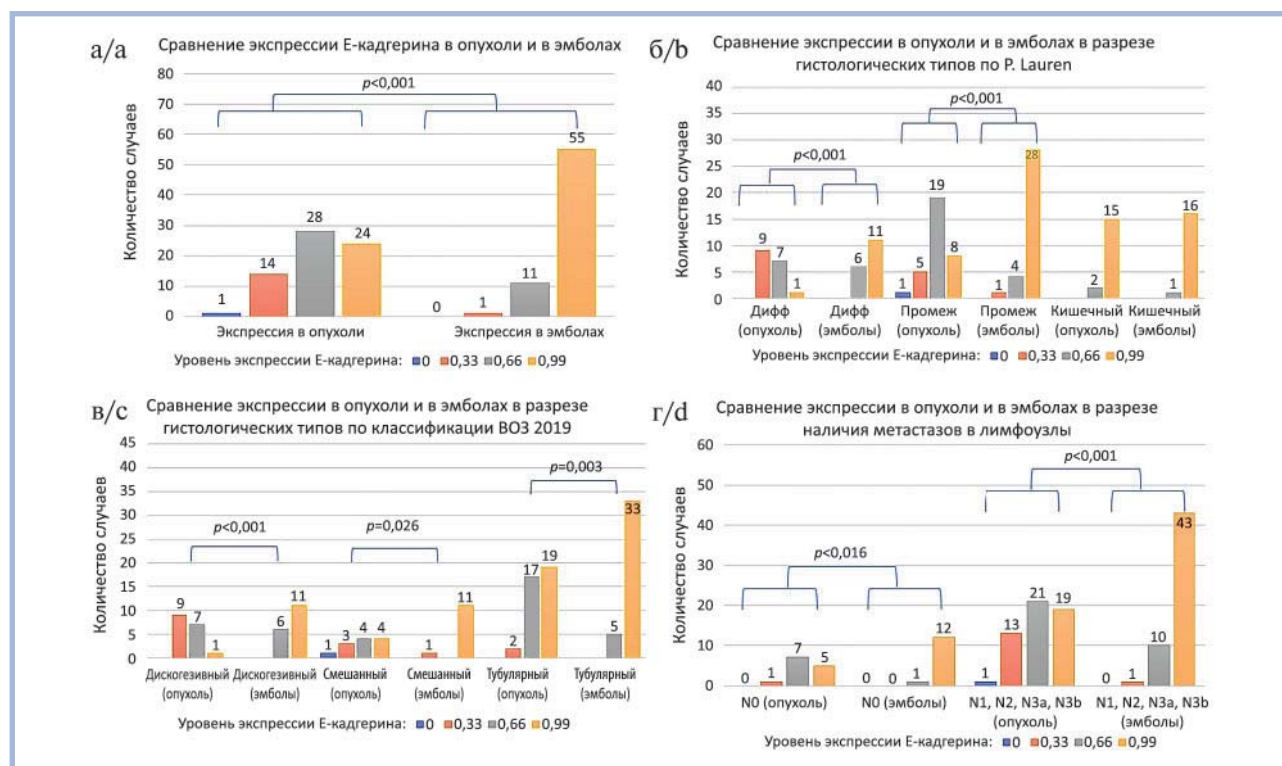


Рис. 3. Сравнение экспрессии Е-кадгерина в ткани рака желудка и в опухолевых эмболах в контексте различных клинико-морфологических параметров.

а — распределение уровня экспрессии Е-кадгерина в ткани первичной опухоли и в эмболах; б — распределение уровня экспрессии Е-кадгерина в ткани первичной опухоли и в эмболах согласно классификации P. Lauren; в — распределение уровня экспрессии Е-кадгерина в ткани первичной опухоли и в эмболах различных гистологических типов согласно классификации ВОЗ, 2019 г.; г — распределение уровня экспрессии Е-кадгерина в ткани первичной опухоли и в эмболах в зависимости от наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Fig. 3. Comparison of E-cadherin expression in gastric cancer tissue and in tumor emboli depending by clinical and morphological characteristics of gastric cancer

а — the distribution of E-cadherin expression level of in the primary tumor tissue and emboli; б — distribution of E-cadherin expression level in primary tumor tissue and emboli depending by P. Lauren classification; в — distribution of E-cadherin expression level in primary tumor tissue and emboli depending by histological types according to the WHO 2019 classification; д — distribution of E-cadherin expression level in primary tumor tissue and emboli depending by the presence of metastases in regional lymph nodes.

клеточного рака ротовой полости (HSC-3) и клеток саркомы Юинга [35, 36], причем в последнем примере экспрессия Е-кадгерина увеличивалась при культивировании в условиях безъякорного роста. Безъякорный рост — способность клеток выживать и пролиферировать в отсутствие взаимодействия с внеклеточным матриксом — является одной из характеристик опухолевых клеток. При безъякорном росте сигналы от межклеточных взаимодействий подавляют аноикс (разновидность апоптоза, наступает в ответ на неправильную адгезию клеток с внеклеточным матриксом). Таким образом, Е-кадгерин поддерживает целостность опухолевых эмболов, жизнеспособность и рост опухолевых клеток, ингибирует апоптоз [42] и является важным функциональным звеном метастазирования при раке желудка.

Закключение

Впервые показано значимое увеличение экспрессии Е-кадгерина в опухолевых эмболах по сравнению с первичной опухолью желудка. Установлено, что наиболь-

шее увеличение экспрессии Е-кадгерина в эмболах характерно для опухолей диффузного типа по классификации P. Lauren, а также для опухолей с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах, что доказывает важную роль Е-кадгерина в процессе метастатической диссеминации при раке желудка.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках темы 07.08.006 Государственного задания НИР МГУ им. М.В. Ломоносова.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Н.В. Данилова
Сбор и обработка материала — Н.В. Данилова, Н.А. Олейникова

Статистическая обработка данных — И.А. Михайлов
Написание текста — Н.В. Данилова, Н.А. Олейникова
Редактирование — П.Г. Мальков

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Paredes J, Figueiredo J, Albergaria A, Oliveira P, Carvalho J, Ribeiro AS, Caldeira J, Costa AM, Simões-Correia J, Oliveira MJ, Pinheiro H, Pinho SS, Mateus R, Reis CA, Leite M, Fernandes MS, Schmitt F, Carneiro F, Figueiredo C, Oliveira C, Seruca R. Epithelial E- P-cadherins: role and clinical significance in cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1826(2):297-311. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2012.05.002>
- Gumbiner BM. Regulation of cadherin-mediated adhesion in morphogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005;6(8):622-634. <https://doi.org/10.1038/nrm1699>
- Halbleib J.M, Nelson WJ. Cadherins in development: cell adhesion, sorting, and tissue morphogenesis. *Genes Dev*. 2006;20(23):3199-3214. <https://doi.org/10.1101/gad.1486806>
- Lien WH, Klezovitch O, Vasioukhin V. Cadherin-catenin proteins in vertebrate development. *Curr Opin Cell Biol*. 2006;18(5):499-506. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2006.07.001>
- Hulpiau P, van Roy F. Molecular evolution of the cadherin superfamily. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009;41(2):349-369. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.09.027>
- Redies C, Vanhalst K, Roy F. δ-Protocadherins: unique structures and functions. *Cell Mol Life Sci*. 2005;62(23):2840-2852. <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5320-z>
- van Roy F, Berx G. The cell-cell adhesion molecule E-cadherin. *Cell Mol Life Sci*. 2008;65(23):3756-3788. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-8281-1>
- Blaschuk OW, Sullivan R, David S, Pouliot Y. Identification of a cadherin cell adhesion recognition sequence. *Dev Biol*. 1990;139(1):227-229. [https://doi.org/10.1016/0012-1606\(90\)90290-y](https://doi.org/10.1016/0012-1606(90)90290-y)
- Hartsock A, Nelson WJ. Adherens and tight junctions: structure, function and connections to the actin cytoskeleton. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1778(3):660-669. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2007.07.012>
- Kobiela A, Fuchs E. Alpha-catenin: at the junction of intercellular adhesion and actin dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2004;5(8):614-625. <https://doi.org/10.1038/nrm1433>
- Perez-Moreno M, Fuchs E. Catenins: keeping cells from getting their signals crossed. *Dev Cell*. 2006;11(5):601-612. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2006.10.010>
- Reynolds AB, Rocznik-Ferguson A. Emerging roles for p120-catenin in cell adhesion and cancer. *Oncogene*. 2004;23(48):7947-7956. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208161>
- Scott JA, Yap AS. Cinderella no longer: alpha-catenin steps out of cadherin's shadow. *J Cell Sci*. 2006;119(Pt22):4599-4605. <https://doi.org/10.1242/jcs.03267>
- Gumbiner BM, McCrea PD. Catenins as mediators of the cytoplasmic functions of cadherins. *J Cell Sci Suppl*. 1993;17(Suppl):155-158. https://doi.org/10.1242/jcs.1993.supplement_17.22
- Makrilia N, Kollias A, Manolopoulos L, Syrigos K. Cell adhesion molecules: role and clinical significance in cancer. *Cancer Invest*. 2009;27(10):1023-1037. <https://doi.org/10.3109/07357900902769749>
- Mareel M, Oliveira MJ, Madani I. Cancer invasion and metastasis: interacting ecosystems. *Virchows Arch*. 2009;454(6):599-622. <https://doi.org/10.1007/s00428-009-0784-0>
- Van Aken E, De Wever O, Correia da Rocha AS, Mareel M. Defective E-cadherin/catenin complexes in human cancer. *Virchows Arch*. 2001;439(6):725-751. <https://doi.org/10.1007/s004280100516>
- Berx G, van Roy F. Involvement of members of the cadherin superfamily in cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2009;1(6):a003129. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a003129>
- Cavallaro U, Christofori G. Cell adhesion and signalling by cadherins and Ig-CAMs in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(2):118-132. <https://doi.org/10.1038/nrc1276>
- Hazan RB, Qiao R, Keren R, Badano I, Suyama K. Cadherin switch in tumor progression. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1014:155-163. <https://doi.org/10.1196/annals.1294.016>
- Strumane K, Berx G, Van Roy F. Cadherins in cancer. *Handb Exp Pharmacol*. 2004(165):69-103. https://doi.org/10.1007/978-3-540-68170-0_4
- Behrens J, Mareel MM, Van Roy FM, Birchmeier W. Dissecting tumor cell invasion: epithelial cells acquire invasive properties after the loss of uvomorulin-mediated cell-cell adhesion. *J Cell Biol*. 1989;108(6):2435-2447.
- Mareel MM, Behrens J, Birchmeier W, De Bruyne GK, Vleminckx K, Hoogewijs A, Fiers WC, Van Roy FM. Down-regulation of E-cadherin expression in Madin Darby canine kidney (MDCK) cells inside tumors of nude mice. *Int J Cancer*. 1991;47(6):922-928. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910470623>
- Perl AK, Wilgenbus P, Dahl U, Semb H, Christofori G. A causal role for E-cadherin in the transition from adenoma to carcinoma. *Nature*. 1998;392(6672):190-193. <https://doi.org/10.1038/32433>
- Vleminckx K, Vakaet L Jr, Mareel M, Fiers W, van Roy F. Genetic manipulation of E-cadherin expression by epithelial tumor cells reveals an invasion suppressor role. *Cell*. 1991;66(1):107-119. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90143-m](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90143-m)
- Luo J, Sharma N, Seftor EA, De Larco J, Heidger PM, Hendrix MJ, Lubaroff DM. Heterogeneous expression of invasive and metastatic properties in a prostate tumor model. *Pathol Oncol Res*. 1997;3(4):264-271. <https://doi.org/10.1007/bf02904285>
- Osada T, Sakamoto M, Ino Y, Iwamatsu A, Matsun Y, Muto T, Hirohashi S. E-cadherin is involved in the intrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1996;24(6):1460-1467. <https://doi.org/10.1053/jhep.1996.v24.pm0008938181>
- Kim J, Yu W, Kovalski K, Ossowski L. Requirement for specific proteases in cancer cell intravasation as revealed by a novel semi-quantitative PCR-based assay. *Cell*. 1998;94(3):353-362. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81478-6](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81478-6)
- Van Zijl F, Krupitza G, Mikulits W. Initial steps of metastasis: cell invasion and endothelial transmigration. *Mutat Res*. 2011;728(1-2):23-34. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2011.05.002>
- Alpaugh ML, Tomlinson JS, Kasraeian S, Barsky SH. Cooperative role of E-cadherin and sialyl-Lewis X/A-deficient MUC1 in the passive dissemination of tumor emboli in inflammatory breast carcinoma. *Oncogene*. 2002;21(22):3631-3643. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205389>
- Alpaugh ML, Tomlinson JS, Shao ZM, Barsky SH. A novel human xenograft model of inflammatory breast cancer. *Cancer Res*. 1999;59(20):5079-5084.
- Kleer CG, van Golen KL, Braun T, Merajver SD. Persistent E-cadherin expression in inflammatory breast cancer. *Mod Pathol*. 2001;14(5):458-464. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3880334>
- Tomlinson JS, Alpaugh ML, Barsky SH. An intact overexpressed E-cadherin/alpha,beta-catenin axis characterizes the lymphovascular emboli of inflammatory breast carcinoma. *Cancer Res*. 2001;61(13):5231-5241.
- Ye Y, Tellez JD, Durazo M, Belcher M, Yearsley K, Barsky SH. E-cadherin accumulation within the lymphovascular embolus of inflammatory breast cancer is due to altered trafficking. *Anticancer Res*. 2010;30(10):3903-3910.

35. Kang HG, Jenabi JM, Zhang J, Keshelav N, Shimada H, May WA, Ng T, Reynolds CP, Triche TJ, Sorensen PH. E-cadherin cell-cell adhesion in ewing tumor cells mediates suppression of anoikis through activation of the ErbB4 tyrosine kinase. *Cancer Res.* 2007;67(7):3094-3105.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-06-3259>
36. Kantak SS, Kramer RH. E-cadherin regulates anchorage-independent growth and survival in oral squamous cell carcinoma cells. *J Biol Chem.* 1998;273(27):16953-16961.
<https://doi.org/10.1074/jbc.273.27.16953>
37. Becker KF, Atkinson MJ, Reich U, Becker I, Nekarda H, Siewert JR, Hofler H. E-cadherin gene mutations provide clues to diffuse type gastric carcinomas. *Cancer Res.* 1994;54(14):3845-3852.
38. Becker KF, Kremmer E, Eulitz M, Becker I, Handschuh G, Schuhmacher C, Müller W, Gabbert HE, Ochiai A, Hirohashi S, Höfler H. Analysis of E-cadherin in diffuse-type gastric cancer using a mutation-specific monoclonal antibody. *Am J Pathol.* 1999;155(6):1803-1809.
[https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)65497-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)65497-1)
39. Carvalho J, van Grieken NC, Pereira PM, Sousa S, Tijssen M, Bufart TE, Diosdado B, Grabsch H, Santos MA, Meijer G, Seruca R, Carvalho B, Oliveira C. Lack of microRNA-101 causes E-cadherin functional deregulation through EZH2 up-regulation in intestinal gastric cancer. *J Pathol.* 2012;228(1):31-44.
<https://doi.org/10.1002/path.4032>
40. Machado JC, Oliveira C, Carvalho R, Soares P, Berx G, Caldas C, Seruca R, Carneiro F, Sobrinho-Simoes M. E-cadherin gene (CDH1) promoter methylation as the second hit in sporadic diffuse gastric carcinoma. *Oncogene.* 2001;20(12):1525-1528.
<https://doi.org/10.1038/sj.onc.1204234>
41. Setia N, Agoston AT, Han HS, Mullen JT, Duda DG, Clark JW, Deshpande V, Mino-Kenudson M, Srivastava A, Lennerz JK, Hong TS, Kwak EL, Lauwers GY. A protein and mRNA expression-based classification of gastric cancer. *Mod Pathol.* 2016;29(7):772-784.
<https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.55>
42. Rodriguez FJ, Lewis-Tuffin LJ, Anastasiadis PZ. E-cadherin's dark side: possible role in tumor progression. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1826(1):23-31.
<https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2012.03.002>

Поступила 26.02.2021

Received 26.02.2021

Принята в печать 05.03.2021

Accepted 05.03.2021