

II. ΠΡΩΤΟΤΥΠΑ ΑΡΘΡΑ

Η προγνωστική αξία της ανοσοϊστοχημικής έκφρασης της E-Cadherin πρωτεΐνης στο ενδομητρικό καρκίνωμα

Θ. Βασιλακάκη, Α. Τσαβαρή, Ε. Σκαφίδα, Κ. Κούλια, Ε. Μούστου, Ε. Αρκουμάνη, Δ. Μυωτέρη, Κ. Μανωλουδάκη.

Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο»

(Επιστημονικά Χρονικά 2012;17(2):83-86)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ελαττωμένη έκφραση της E-Cadherin σε νεοπλασματικά κύτταρα έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με δυσμενή κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά σε διάφορους όγκους. Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να αξιολογήσει την έκφραση της E-Cadherin και την προγνωστική αξία αυτής στα ενδομητρικά καρκινώματα.

Υλικό και μέθοδος: Το υλικό μας αποτέλεσαν 50 περιπτώσεις ολικών υστερεκτομών μετά των εξαρτημάτων. Από κάθε περίπτωση ελήφθησαν τομές πάχους 4μm από κύβους παραφίνης στις οποίες έγιναν ανοσοϊστοχημικές χρώσεις για το δείκτη E-Cadherin. Πληροφορίες που αφορούσαν την ηλικία, το βαθμό διαφοροποίησης (grade), το βάθος διήθησης του μυομητρίου, την παρουσία νέκρωσης, τη διήθηση αγγειακών χώρων, τον ιστολογικό τύπο (ενδομητριοειδές, θηλώδες-ορώδες, διαυγοκυτταρικό) και το στάδιο καταγράφηκαν από όλες τις ασθενείς. Όλες οι περιπτώσεις ταξινομήθηκαν σε τέσσερις ομάδες ανάλογα με το βαθμό έκφρασης (score) της E-Cadherin. (0: <5% , 1: 5%-25% , 2: 25%-75% , 3: >75%). Η ένταση της χρώσης αξιολογήθηκε ως ακολούθως : ασθενής, μέτρια και έντονη. Η έκφραση του δείκτη συσχετίστηκε στατιστικά με τις ανωτέρω παραμέτρους.

Αποτελέσματα: Ανάλογα με την έκφραση της E-Cadherin στις ομάδες 0,1,2 και 3 αντιστοιχούσε το 0%, 32%, 32% και 36% των περιπτώσεων. Η χρωστική αντίδραση ήταν μεμβρανική και η έντασή της από μέτρια έως έντονη. Ελαττωμένη έκφραση του δείκτη παρατηρήθηκε στις περιπτώσεις με υψηλότερο grade, διήθηση αγγείων και διήθηση του μυομητρίου >½ του πάχους αυτού χωρίς όμως τα αποτελέσματα να ήταν στατιστικά σημαντικά (p=0.17, p=0.12, p=0.14)

Συμπεράσματα: Η ελαττωμένη έκφραση της E-Cadherin δεν είναι ένας αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης όσον αφορά την εξέλιξη της νόσου στα ενδομητρικά καρκινώματα, βοηθά όμως στον καθορισμό των ασθενών που χρειάζονται επιθετικότερη θεραπευτική αντιμετώπιση.

Λέξεις ευρετηρίου: Ενδομητρικό καρκίνωμα, E-Cadherin.

(Υποβολή: 2/1/12, Αποδοχή: 23/1/12)

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ενδομητρικό καρκίνωμα είναι η συχνότερη κακοήθεια του γυναικείου γεννητικού συστήματος και οι κλασσικοί προγνωστικοί παράγοντες είναι ο ιστολογικός τύπος αυτού, ο βαθμός διαφοροποίησης, το βάθος διήθησης του μυομητρίου και η επέκταση της νόσου σε λεμφαδένες ή άλλα όργανα.

Συμπληρωματική ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία έχει χορηγηθεί σε ασθενείς υψηλού κινδύνου χωρίς όμως τα αναμενόμενα αποτελέσματα σε πολλές περιπτώσεις, ενώ σε

άλλες περιπτώσεις υψηλού κινδύνου οι ασθενείς εκτέθηκαν στην τοξικότητα της θεραπείας χωρίς αυτή να ήταν τελικά απαραίτητη.[1-5]

Ως σήμερα, σε διάφορες μελέτες έχει χρησιμοποιηθεί πληθώρα δεικτών στην προσπάθεια να προβλέψουν τη βιολογική συμπεριφορά και να καθορίσουν τους όγκους που ανθίστανται στους διάφορους θεραπευτικούς χειρισμούς.

Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η ανοσοϊστοχημική έκφραση της E-Cadherin πρωτεΐνης και η προγνωστική αξία αυτής στα ενδομητρικά καρκινώματα.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Το υλικό μας αποτέλεσαν 50 περιπτώσεις ενδομητρικών καρκινωμάτων από παρασκευάσματα ολικών υστερεκτομών μετά των εξαρτημάτων που εξετάστηκαν στο Παθολογοανατομικό Εργαστήριο του Τζανείου Νοσοκομείου Πειραιά τη χρονική περίοδο 2003-2009.

Πληροφορίες που αφορούσαν την ηλικία, το βαθμό διαφοροποίησης (grade), το βάθος διήθησης του μυομητρίου, την παρουσία νέκρωσης, τη διήθηση αγγειακών χώρων, τον ιστολογικό τύπο (ενδομητριοειδές, θηλώδες-ορώδες, διαυγοκυτταρικό), και το στάδιο καταγράφηκαν από όλες τις ασθενείς.

Τα περιστατικά αφορούσαν 50 γυναίκες ηλικίας από 40 έως 82 ετών. Τα 41 ήταν ενδομητριοειδή καρκινώματα, τα 5 θηλώδη-ορώδη και τα 4 διαυγοκυτταρικά.

Σε 19 περιπτώσεις ήταν ανώτερας, 22 μέτριας και 9 χαμηλής διαφοροποίησης.

Ο όγκος παρουσίαζε εστίες νέκρωσης σε 14 περιπτώσεις και διήθηση αγγειακών χώρων σε 11 περιπτώσεις ενώ διήθηση λεμφαδένων ή άλλων οργάνων παρατηρήθηκε σε 7 περιπτώσεις.

Το νεόπλασμα επεκτεινόταν και διηθούσε το μυομήτριο $> \frac{1}{2}$ του πάχους αυτού σε 22 περιπτώσεις.

Από κάθε περίπτωση ελήφθησαν τομές πάχους 4μm από κύβους παραφίνης που περιέκλειαν ικανή ποσότητα νεοπλασματικής μάζας. Ο αντιορός που χρησιμοποιήθηκε ήταν ο Rabbit polyclonal E-Cadherin της Santa Cruze σε φιαλίδιο του 1ml και αρραίωση 1:300.

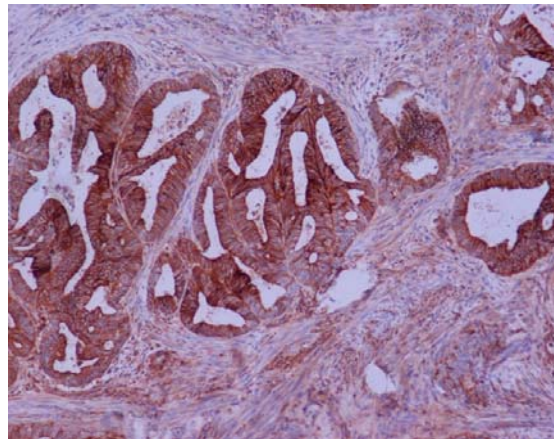
Για την εκτίμηση της ανοσοϊστοχημικής έκφρασης αξιολογήθηκε η εκατοστιαία αναλογία των θετικών χρωσθέντων νεοπλασματικών κυττάρων κάθε περίπτωσης. Για την εξαγωγή του εκατοστιαίου ποσοστού μετρήθηκαν σε κάθε περίπτωση 1000 κακοήθη κύτταρα σε τυχαία οπτικά πεδία μεγάλης μεγέθυνσης και οι περιπτώσεις μας ταξινομήθηκαν ανάλογα με το βαθμό έκφρασης (score) της E-Cadherin σε τέσσερις ομάδες: 0:<5%, 1:5%-25%, 2:25%-75%, 3:>75%. Η ένταση της χρώσης αξιολογήθηκε ως ακολούθως: ασθενής, μέτρια και έντονη.

Η έκφραση του δείκτη συσχετίστηκε στατιστικά με τις ακόλουθες παραμέτρους: ηλικία, βαθμό διαφοροποίησης(grade), βάθος διήθησης του μυομητρίου, παρουσία νέκρωσης, διήθηση αγγειακών χώρων, ιστολογικό τύπο και στάδιο.

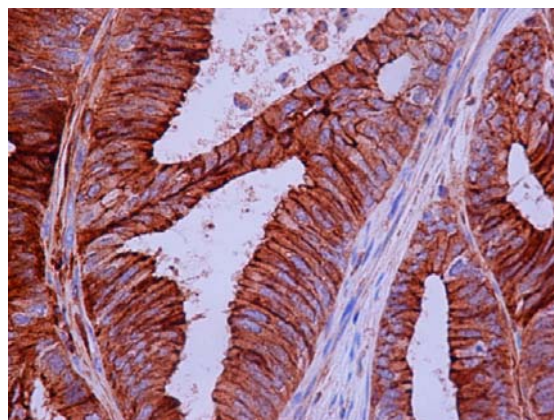
Για την ανάλυση των αποτελεσμάτων μας χρησιμοποιήθηκε το test ανεξαρτησίας Χ².

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα της χρώσης ήταν πολύ ικανοποιητικά. Ανάλογα με την έκφραση της E-Cadherin στις ομάδες 0,1,2 και 3 αντιστοιχούσε το 0%, 32%, 32% και 36% των περιπτώσεων. Η χρωστική αντίδραση ήταν μεμβρανική και η έντασή της από μέτρια έως έντονη (φωτογραφίες 1,2).



Εικόνα 1: Ενδομητρικό καρκίνωμα E-Cadherin x100



Εικόνα 2: Ενδομητρικό καρκίνωμα E-Cadherin x400

Ελαττωμένη έκφραση του δείκτη παρατηρήθηκε στις περιπτώσεις με υψηλότερο grade, διήθηση αγγείων και διήθηση του μυομητρίου $> \frac{1}{2}$ του πάχους αυτού χωρίς όμως τα αποτελέσματα να ήταν στατιστικά σημαντικά ($p=0.17$, $p=0.12$, $p=0.14$).

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της έκφρασης του ανωτέρου δείκτη ($p>0.05$) με την ηλικία, την ύπαρξη νέκρωσης, τον ιστολογικό τύπο και το στάδιο της νόσου.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η E-Cadherin είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη η οποία εκφράζεται κυρίως στα επιθηλιακά κύτταρα σαν εξειδικευμένο στοιχείο των κυτταρικών συνάψεων διατηρώντας τη δομική

ακεραιότητα του επιθηλίου.[6, 7]

Μεταλλάξεις στο γονίδιο της E-Cadherin (CDH1) που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 16q22.1 συνδέονται με αλλαγές στην έκφραση και λειτουργία της πρωτεΐνης.

Η απώλεια της έκφρασης της E-Cadherin πρωτεΐνης θεωρείται δείκτης κακής πρόγνωσης σε πολλούς τύπους νεοπλασμάτων (καρκίνωμα στομάχου, ουροδόχου κύστης, ωοθήκης, ενδομητρίου, θυρεοειδούς) όμως σε αρκετές μελέτες δεν έχει αποδειχθεί καμία σχέση μεταξύ της έκφρασης και της επιβίωσης.[5, 8-12]

Απώλεια της έκφρασης έχει παρατηρηθεί και στα λοβιακά καρκινώματα του μαστού ενώ αντιθέτως τα πορογενή καρκινώματα είναι E-Cadherin θετικά. Ο δείκτης εκφράζεται στην κυτταρική μεμβράνη ενώ κυτταροπλασματική χρώση έχει αναφερθεί στον διάχυτο τύπο των γαστρικών αδενοκαρκινωμάτων και σε μερικά διηθητικά λοβιακά καρκινώματα του μαστού.

Το ενδομητρικό καρκίνωμα αποτελεί ένα από τα συχνότερα νεοπλάσματα του γυναικείου γεννητικού συστήματος και έχουν γίνει και γίνονται πολλές μελέτες με καινούργιους δείκτες σε μια προσπάθεια να προβλέψουν την πρόγνωση και να καθορίσουν, για να αντιμετωπίσουν καλύτερα νεοπλασματικούς όγκους που ανθίστανται στη

θεραπεία.[11-16]

Ασθενείς με καλής διαφοροποίησης ενδομητρικό καρκίνωμα και χαμηλού σταδίου εκφράζουν συνήθως έντονα την E-Cadherin και σπανίως δίνουν μεταστάσεις ή υποτροπιάζουν εξωπυελικά. Οποσδήποτε μεταξύ των γυναικών με ενδομητρικό καρκίνωμα και κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά που τις κατατάσσουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου η απώλεια ή ελαττωμένη έκφραση της E-Cadherin φαίνεται να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εξωπυελικών υποτροπών. Η συμπληρωματική χορήγηση χημειοθεραπείας θα ωφελούσε σ' αυτήν την υποομάδα ασθενών.[5, 17, 18]

Στη δική μας μελέτη ελαττωμένη έκφραση του δείκτη παρατηρήθηκε στις περιπτώσεις με υψηλότερο grade, διήθηση αγγείων και διήθηση του μυομητρίου > 1/2 του πάχους αυτού χωρίς όμως στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Αυτό αν και δεν επιβεβαιώνει την άποψη ότι η ελαττωμένη έκφραση της E-Cadherin είναι ένας αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης όσον αφορά την εξέλιξη της νόσου στα ενδομητρικά καρκινώματα, βοηθά όμως στον καθορισμό των ασθενών που χρειάζονται επιθετικότερη θεραπευτική αντιμετώπιση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kounelis S, Kapranos N, Kouri E et al. Immunohistochemical Profile of Endometrial Adenocarcinoma: A study of 61 Cases and Review of the Literature. *Mod pathol* 2000;13(4):379-388
2. Sherman ME, Bitterman P, Rosenshein N et al. Uterine serous carcinoma: a morphologically diverse neoplasm with unifying clinicopathological features *Am.J Surg.Pathol* 1992;16:600-610.
3. Ball HC, Blessing JA, Lentz SS et al. A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol. Oncol.* 1996;62(2):278-281
4. Universidate Estadual de Campinas, Brazil. P53, estrogen and progesterone receptors in diagnostic curettage for endometrial adenocarcinoma and their correlation with morphological data and disease stage at hysterectomy. *Sao Paulo Med* 2003;121(4):163-166
5. Mell L, Meyer J, Tretiakova M et al. Prognostic Significance of E-Cadherin Protein Expression in Pathological Stage I-III Endometrial Cancer. *Clinical Cancer Research* 2004;10:5546-5553
6. Harigopal M, Shin S, Murray M et al. Aberrant E-Cadherin staining patterns in invasive mammary carcinoma. *World Journal of Surgical Oncology* 2005;3:73
7. Gumbiner BM. Regulation of Cadherin adhesive activity. *J. Cell Biol* 2000;148:399-404
8. Clairotte A, Lascombe I, Fauconnet S et al. Expression of E-Cadherin and Alpha, Beta, Gamma-Catenins in Patients with Bladder Cancer *Am J Clin Pathol* 2006;125(1):119-126
9. Nam Yong Do, Sung Yong Part, Sung Chul Lim. The role of E-Cadherin/ β -catenin Complex and Cyclin D1 in Head and Neck Squamous Cell carcinoma. *Cancer research and Treatment* 2004;36(1):72-78
10. Van Aken J, Cuvelier CA, De Weter N et al. Immunohistochemical analysis of E-Cadherin expression in human colorectal tumours. *Pathol. Res. Pract.* 1993;189:975-978
11. Kalogiannidis I, Bobos M, Papanikolaou A et al. Immunohistochemical bcl2 expression, p53 overexpression, PR and ER status in endometrial carcinoma and survival outcomes. *Eur J Gynecol Oncol* 2008;29(1):19-25
12. Ferrandina G, Ranelletti FO, Gallotta V et al. Expression of COX2 receptors for estrogen and

- progesterone, p53, Ki67 and neu protein in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;98(3):383-389
13. Athanassiadou P, Petrakakou E, Liossi A. et al. Prognostic significance of p53, bcl2 and EGFR in carcinoma of endometrium. *Acta Cytol* 1999;43(6):1039-1044
 14. Suthipintawong C, Wejaranayang C, Vipupinyo C. Prognostic significance of ER, PR, Ki67, Cerb2 and p53 in endometrial carcinoma. *J. Med Assoc Thai* 2008;91(12):1779-1784
 15. Taksin M, Lalloos TA, Barber HR et al. Bcl2 and p53 in endometrial carcinoma. *Mod Pathol* 1997;10(7):728-734
 16. Mylonas I, Jeschke U, Shabani N et al. Normal and Malignant human endometrium express immunohistochemical estrogen receptor alpha, estrogen receptor beta and progesterone receptor. *Anticancer Res* 2005;25(3A):1679-1686
 17. Sakuragi N, Nishiya M, Ikeda K et al. Decreased E-Cadherin expression in endometrial carcinoma in associated with tumor dedifferentiation and deep myometrial invasion. *Gynecol Oncol* 1994;53:183-189
 18. Holcomb K, Delatorre R, Pedemonte B et al. E-Cadherin expression in endometrioid, papillary, serous and clear cell carcinoma of the endometrium. *Obstet, Gynecol* 2002;100:1290-1295

ORIGINAL ARTICLE

Prognostic Significance of E-Cadherin Protein Expression in Endometrial Cancer

Th. Vasilakaki, A. Tsavari, E. Skafida, K. Koulia, E. Moustou, E. Arkoumani, D. Myoteri, K. Manoloudaki.

Department of Pathology, "Tzaneio" General Hospital of Piraeus, Greece

(*Scientific Chronicles* 2012;17(2):83-86)

ABSTRACT

Background: Decreased expression of E-Cadherin in cancer cells is associated with adverse prognostic features. The aim of this study was to evaluate the prognostic significance of E-Cadherin expression in patients with endometrial cancer.

Methods: Immunohistochemical staining for E-Cadherin was carried out on paraffin embedded tissue sections of 4µm thick from specimens of 50 patients who underwent hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. Data about age, grade, necrosis, vascular invasion, stage, histological type (endometrioid, papillary-serous, clear cell) and depth of the myometrium invasion were obtained from all patients.

The staining degree was evaluated as in the following: weak, moderate and strong. E-Cadherin expression was classified in four group corresponding to the percentage of positive carcinoma cells (score): 0<5%, 1:5%-25%, 2:25%-75%, 3 :> 75%.

Results: The degree of staining with E-Cadherin antibody was moderate to strong in the cells membrane. E-Cadherin staining was scored as 0, 1, 2 and 3 in 0%, 32%, and 32% and 36% of cases, respectively. Decreased expression of E-Cadherin was more common in high grade, vascular invasion and deep myometrial invasion (>1/2) but the results were not statistically significant (p=0.17, p=0.12, p=0.14).

Conclusion: Decreased E-Cadherin expression is not a creditable prognostic factor for disease progression in endometrial cancer but seems to be useful in indentifying a group of patients with aggressive tumors needing adjuvant therapy.

Keywords: E-Cadherin, endometrial carcinoma.

(Submitted: 2/1/12, Accepted: 23/1/12)