

МОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

ПЛОСКОКЛІТИННОГО РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

¹Сумський державний університет, Медичний інститут (м. Суми, Україна)²Університет Дуйсбург Ессен, Медичний інститут (м. Ессен, Німеччина)

v.sikora@med.sumdu.edu.ua

Метою нашого дослідження стало визначення морфологічних та імуногістохімічних особливостей тканини інвазивного плоскоклітинного раку шийки матки. Дослідження проведено на 30 зразках карцином. Експресію рецепторів до естрогену, прогестерону, Ki-67, МКА-РЕА1, 5 та 6 визначали при імуногістохімічному дослідженні. Інвазивний плоскоклітинний рак шийки матки є однією з найрозповсюдженіших злоякісних пухлин жіночих статевих органів. Він характеризується варіабельністю гістологічної будови пухлин при їх дедиференціюванні. Так, при дедиференціюванні новоутворень межі клітин стають менш чіткими, об'єм цитоплазми поступово зменшується, збільшуються розміри ядер, які набувають високого поліморфізму. Не виявлено залежності між віком жінок та ступенем агресивності пухлин ($r=-0,19$, $p=0,29$). Ця закономірність зберігалась і у групах диференціювання плоскоклітинного раку ($F=1,33$, $p=0,28$). Тканини плоскоклітинного раку шийки матки у 83% випадків мають варіабельну експресію МКА-РЕА1 та МКА-РЕА6. У 43% випадків неопластична тканина мала вогнищеву експресію МКА-РЕА5. У тканині раку шийки матки фокусну експресію ER та PR у неопластичних клітинах виявлено у 37% та 20% випадків, відповідно. Статистичний аналіз не виявив залежності в експресії ER та PR від МКА-РЕА-профілю пухлин. У пухлинній тканині виявлено експресію Ki-67 у всіх випадках, яка коливалася у діапазоні від 5% до 65%. Вона чітко залежала від ступеня диференціювання карцином та зростала при їх дедиференціюванні. При цьому, наявність експресії МКА-РЕА1 має виразний інгібуючий вплив на проліферативну активність клітин, який може реалізовуватись через низку внутрішньоклітинних посередників.

Ключові слова: плоскоклітинний рак, рецептори, проліферація.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана у рамках НДР № держреєстрації 0121U100472 «Розробка методу інтраопераційної діагностики злоякісних пухлин за допомогою флюорофор-кон'югованих антитіл до молекул раково-ембріонального антигену» та планової наукової теми кафедри патологічної анатомії СумДУ № держреєстрації 0119U100887 «Сучасні погляди на морфогенез загальнопатологічних процесів».

Вступ. Найбільш розповсюдженою злоякісною пухлиною шийки матки є плоскоклітинний рак (ICD-O 8070/3), який займає друге місце серед усіх карцином у жінок [1]. Основним етіологічним фактором його виникнення є папіломавірус 16 людини [2], хоча

підґрунтям для цього можуть бути різні інші місцеві та загальні патологічні стани (запалення, спадковість, імунодефіцит, тощо) [3-5]. Інвазивний плоскоклітинний рак шийки матки має чисельні патерни росту, варіабельність клітинного поліморфізму та ступенів диференціювання. Здатність до кератинізації з утворенням «ракових перлин» та ступінь клітинного плеоморфізму визначають розподіл цих пухлин на низько- (low-grade) та високо-агресивні (high-grade) карциноми. При чому, кератинізація не завжди є ознакою low-grade пухлин [6]. Перебіг захворювання залежить від стадії захворювання, віку пацієнтів, глибини інвазії пухлини та наявності метастатичного розповсюдження карцином. У якості прогностичних маркерів виступають експресія пухлинними клітинами p53, VEGF, EGFR, HER2, тощо [7, 8].

Незважаючи на значні досягнення у виявленні та лікуванні плоскоклітинних карцином, і досі залишається високим рівень летальності від цієї патології [1]. Це спонукає до більш детального морфологічного дослідження цих пухлин та пошуку нових діагностично-прогностичних маркерів. Одними з таких індикаторів пухлинної прогресії можуть бути молекули клітинної адгезії раково-ембріонального антигену (МКА-РЕА), які знайдено у переважній більшості епітеліальних клітин, ендотелії судин та лейкоцитах [9, 10]. Серед них найбільш вивченими представниками є МКА-РЕА1, 5 та 6. З одного боку, вони беруть участь у функціонуванні організму, впливаючи на процеси ангиогенезу, обмін речовин, імунну відповідь та інші. З іншого боку, коливання їх у неопластичній тканині відображається на перебігу пухлинного процесу [9-12].

Тому **метою нашого дослідження** стало визначення морфологічних та імуногістохімічних особливостей тканини інвазивного плоскоклітинного раку шийки матки.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проводили на тканині 30 зразків плоскоклітинного раку шийки матки (8070/3). Клінічними базами слугували КНП СОР «Сумський обласний клінічний онкологічний диспансер» та КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня». Всі пацієнти надали письмову інформацію згоду на післяопераційне дослідження тканин.

Морфологічні особливості неопластичної тканини вивчали при забарвленні зрізів гематоксиліном та еозинном. Експресію рецепторів до естрогену (ER), прогестерону (PR), Ki-67, МКА-РЕА1, 5 та 6 визначали при імуногістохімічному (ІГХ) дослідженні. Візуалізація рецепторів проводилася за допомогою системи детекції «UltraVision Quanto Detection System

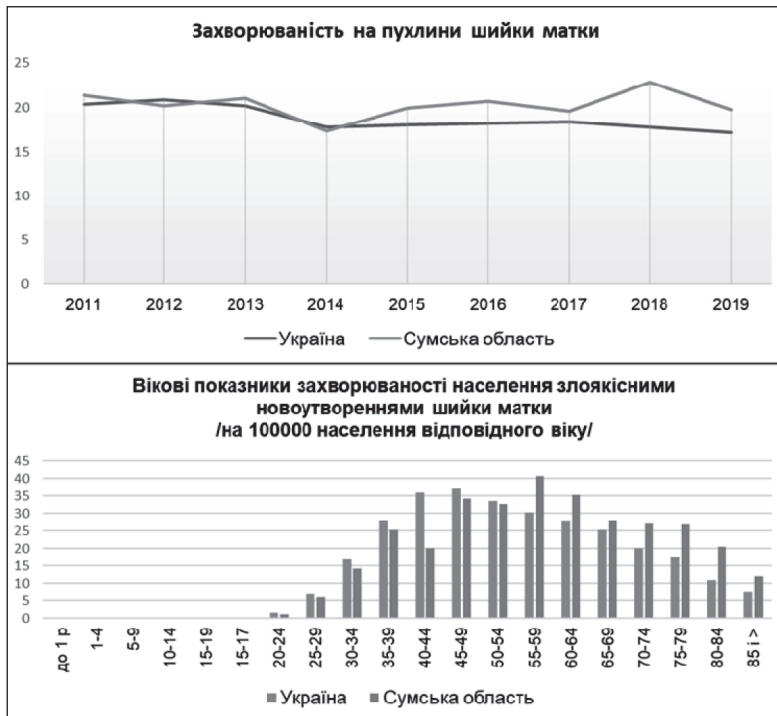


Рисунок 1 – Статистичні показники захворюваності на пухлини шийки матки в Україні та Сумській області.

HRP DAB Chromogen» («Thermo scientific», США), яка включала блокування ендокриної пероксидазної активності перекисом водню (10 хв), кон'югація з первинними антитілами (30 хв), блокування неспецифічного фоновому забарвленню з використанням «Ultra V block» (5 хв) та посилення реакції «Primary Antibody Amplifier Quanto» (10 хв). Між усіма етапами використовували трис-буфер (рН 7,3) для промивання препаратів. Через неоднорідність фенотипу більшості пухлин ми провели дослідження експресії рецепторів в аналогічних ділянках пухлини за рахунок приготування серійних зрізів неопластичної тканини.

Забарвлені препарати вивчали на мікроскопі «Carl Zeiss Primo Star» (Німеччина). Одержання та зберігання знімків виконано за допомогою цифрової камери «Zeiss AxioCam ERc 5s» (Німеччина) з цифровим обробленням зображень «ZEN 2 (blue edition)» (Німеччина).

Статистичний аналіз отриманих числових даних проводили за допомогою програми Microsoft Excel 2010 із додатком AtteStat 12.0.5 та GraphPad Prism 9 Statistics.

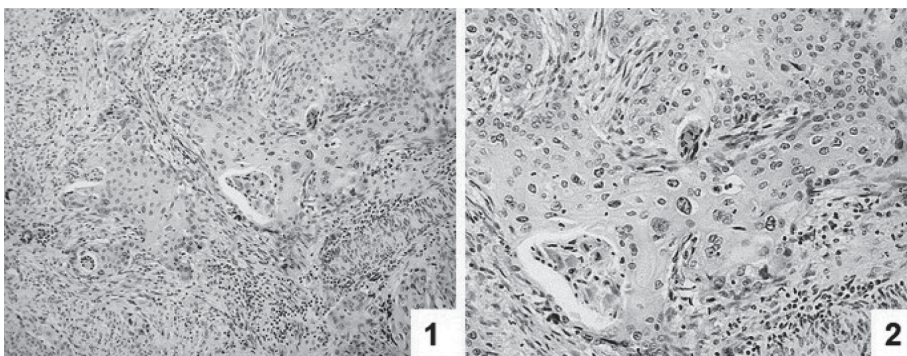


Рисунок 2 – Інвазивний плоскоклітинний рак шийки матки. Забарвлення гематоксином та еозином. Збільшення: х100 (1) та х200 (2).

Результати дослідження та їх обговорення. В Україні та Сумській області спостерігається висока захворюваність на злоякісні новоутворення шийки матки (рис. 1), які протягом останніх десятиліть мають тенденцію до «омолодження». Щороку у нашій державі виявляється у середньому 4392 нових випадки, що становить 5,8% від пухлин усіх локалізацій. Показники Сумської області протягом останніх років знаходяться майже на рівні загальнодержавних – лише з 2014 року вони дещо їх перевищують.

Аналіз вікового розподілу вищезазначеної патології доводить, що рак шийки матки може вражати жінок будь-якого віку (окрім дітей). Починаючи з 25 років, спостерігається стрімке зростання захворюваності, яка досягає свого піку в Україні в цілому у 50 років. У Сумській області найвищі показники виявлення пухлин шийки матки відзначаються на 10 років пізніше.

Тканина інвазивного плоскоклітинного раку шийки матки при збереженні диференціювання пухлинних клітин містить значну кількість кератину та утворює в центрах анаплазованого епітелію «ракові перлини». Неопластичні клітини мають еозинофільну цитоплазму (при збереженні здатності до кератиноутворення), великі гіперхромні ядра, «міжклітинні містки». При дедиференціюванні новоутворень межі клітин стають менш чіткими, об'єм цитоплазми поступово зменшується, збільшуються розміри ядер, які набувають високого поліморфізму. Мітотична активність виражена по-різному, досягаючи найвищих показників по периферії пластів та тяжів у диференційованих пухлинах (рис. 2).

Десмопластична строма дифузно інфільтрована імуніцитами. Залежно від здатності пухлинних клітин до кератинізації та ступеню ядерного поліморфізму всі плоскоклітинні карциноми розподілено на високо- (виражена кератинізація з утворенням «перлин» та низький рівень ядерного поліморфізму), помірно- (залишкова кератинізація та помірний ядерний поліморфізм) та низько-диференційовані (відсутність кератинізації та варіюваний поліморфізм). У вибірці для дослідження було 7 випадків високо-, 15 випадків помірно- та 8 випадків низько-диференційованих пухлин. Не виявлено залежності між віком жінок та ступенем агресивності пухлин ($r=-0,19$, $p=0,29$). Ця закономірність зберігалась і у групах диференційованого плоскоклітинного раку ($F=1,33$, $p=0,28$).

При ІГХ дослідженні тканини плоскоклітинного раку шийки матки встановлено, що вона у 83% випадків має варіабельну експресію МКА-PEA1 та МКА-PEA6. Слід зазначити,

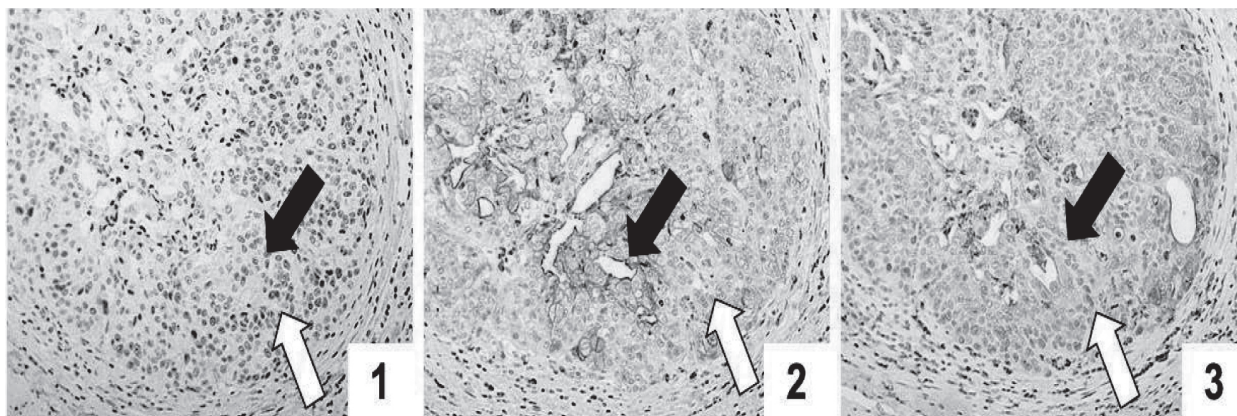


Рисунок 3 – Тканина плоскоклітинного раку шийки матки. Наявність (чорна стрілка) та відсутність (біла стрілка) експресії МКА-РЕА у ER-позитивній тканині. ІГХ дослідження експресії ER (1), МКА-РЕА1 (2) та МКА-РЕА6 (3). Збільшення: $\times 200$.

що МКА-РЕА6 були наявні виключно в МКА-РЕА1-позитивних зразках. У 43% випадків неопластична тканина мала вогнищеву експресію МКА-РЕА5, яка також локалізувалась у МКА-РЕА1- та МКА-РЕА6-позитивних ділянках пухлини. Крім суцільної мембранної експресії МКА-РЕА1, 5 та 6, ці білки завжди локалізувались у цитоплазмі неопластичних клітин. Виявлено чітку закономірність у їх маніфестації – рецептор-позитивні клітини були наявні у більш диференційованих ділянках пухлинної тканини (у клітинах з тенденцією до кератинізації), які розташовувались більш прицентрово у вогнищах неопластичного росту. Ми не встановили статистично достовірної відмінності у експресії МКА-РЕА1 та 6 при різних ступенях диференціювання карцином ($F=1,66$, $p=0,21$). Хоча при цьому виявлено достовірну різницю для МКА-РЕА5 у трьох групах пухлин залежно від гістологічного їх варіанту ($F=8,93$, $p=0,0011$). Окрім цього, нами не виявлено вікової залежності в експресії МКА-РЕА1, 5 та 6 ($t=1,23$, $p=0,23$, $t=0,086$, $p=0,93$ та $t=1,23$, $p=0,23$ відповідно).

У тканині плоскоклітинного раку шийки матки фокусну експресію ER та PR у неопластичних клітинах виявлено у 37% та 20% випадків, відповідно. Слід зазначити, що стромальні клітини мали більш виражену експресію цих рецепторів, порівнюючи з раковими клітинами. Нами не виявлено залежності у маніфестації цих білків від ступеня диференціювання пухлин ($F=0,3$, $p=0,74$ для ER та $F=0,28$, $p=0,76$) та їх коливання при наростанні їх злоякісності ($r=-0,16$, $p=0,39$ та $r=-0,15$, $p=0,43$, відповідно). Статистичний аналіз не виявив залежності в експресії ER та PR від МКА-РЕА-профілю пухлин. Це стосувалося як МКА-РЕА1 ($t=0,74$, $p=0,47$ та $t=0,22$, $p=0,83$, відповідно), так і МКА-РЕА5 ($t=0,57$, $p=0,57$ та $t=0,54$, $p=0,6$, відповідно) та МКА-РЕА6 ($t=0,45$, $p=0,66$ та $t=0,37$, $p=0,71$, відповідно). При аналізі ІГХ досліджень підтверджено отримані статистичні дані – при серійних зрізах тканин не виявлено

ко-експресії МКА-РЕА з рецепторами до жіночих статевих гормонів (рис. 3).

У пухлинній тканині виявлено експресію Ki-67 у всіх випадках, яка коливалася у діапазоні від 5 до 65%. Вона напряму залежала від ступеню диференціювання карцином ($F=13,91$, $p<0,0001$) та зростала при їх дедиференціюванні ($r=0,71$, $p<0,0001$). Так, у високо-диференційованих новоутвореннях проліферативний індекс склав 17,1%, у помірно-диференційованих – 35,3% та у низько-диференційованих – 50%. Нами не виявлено різниці експресії Ki-67 у ER-позитивних та ER-негативних групах тканин ($t=1,15$, $p=0,26$), а також залежності між варіабельністю їх маніфестації у ІГХ-препаратах ($r=0,053$, $p=0,23$). Те саме стосується і PR ($t=0,91$, $p=0,37$ та $r=0,06$, $p=0,24$).

Статистичний аналіз особливостей експресії МКА-РЕА1 та Ki-67 не показав взаємозв'язку між ними. Не виявлено відмінностей проліферативного індексу тканин у МКА-РЕА1-позитивній та негативній групах пухлин ($t=2,031$, $p=0,051$). Незважаючи на це, при детальному аналізі серійних зрізів тканин нами відзначено МКА-РЕА1-залежну експресію Ki-67 у карциномах (рис. 4).

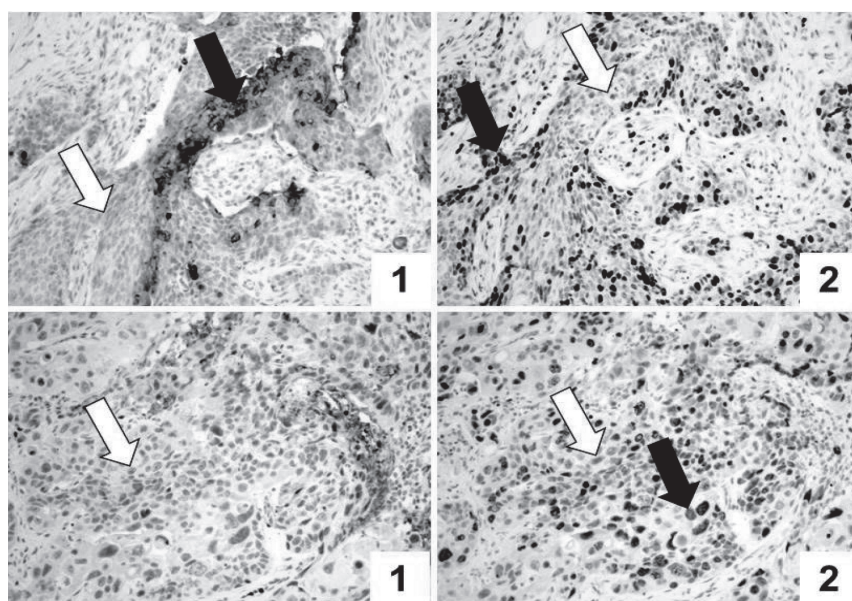


Рисунок 4 – Тканина плоскоклітинного раку шийки матки. Пухлинна тканина з гетерогенною експресією МКА-РЕА1: чорна стрілка – наявність експресії, біла стрілка – відсутність експресії. ІГХ дослідження експресії МКА-РЕА1 (1) та Ki-67 (2). Збільшення: $\times 200$.



Рисунок 5 – Механізми інгібуючого впливу МКА-РЕА1 на проліферативну активність клітин.

Ті ділянки новоутворень, що експресували МКА-РЕА1, мали виражено нижчий проліферативний індекс, порівнюючи з МКА-РЕА1-негативними вогнищами пухлин. «Гарячі» вогнища пухлини (з вираженою проліферативною активністю) зазвичай мали МКА-РЕА1-негативний профіль неопластичних клітин. І навпаки, при експресії МКА-РЕА1 ракові клітини набагато рідше експресували Ki-67.

Стосовно інших МКА-РЕА (5 та 6), то як при статистичному опрацюванні даних, так і при аналізі ІГХ-препаратів нами не виявлено будь-яких закономірностей. МКА-РЕА5 та 6-позитивні пухлини статистично не відрізнялися за проліферативним індексом від МКА-РЕА5 та 6-негативних новоутворень ($t=2,16$, $p=0,072$, $t=2,031$, $p=0,052$ та $t=0,595$, $p=0,56$, відповідно).

Злоякісні пухлини є другою за частотою причиною смерті в усьому світі. Серед них карциноми органів чоловічої та жіночої статеві системи посідають лідируючу позицію як зі сторони захворюваності, так і смертності від них [1]. У жінок найбільш частою онкологічною патологією є карциноми молочної залози та органів статеві системи, рівень захворюваності яких як в Україні, так і в Сумській області знаходиться на стабільно високому рівні. Карциноми шийки матки виявляються у 5,8% випадків (пік у 50 років). Вони характеризуються зміною гістологічної будови неопластичної тканини при настанні злоякісності – зниження кератинізації неопластичної тканини та наростання ядерного атипізму.

При ІГХ дослідженні встановлено, що вони у переважній більшості випадків експресують МКА-РЕА1 та 6; майже у половині випадків виявлено вогнищеву експресію МКА-РЕА5. Спостерігається чітка закономірність у маніфестації цих білків – наявність експресії МКА-РЕА6 виключно у МКА-РЕА1-позитивних ділянках пухлини; експресія МКА-РЕА5 у МКА-РЕА1 та 6-позитивних вогнищах. Тканина карцином мала позитивну експресію ER у 37% випадків; рецептори до прогестерону виявлялися у 20% зразків. Нами не встановлено залежності в експресії вищезазначених рецепторів від віку пацієнток

та ступеню диференціювання пухлин.

Тканина плоскоклітинного раку мала різну проліферативну активність (від 5 до 65%), яка була незалежною від гормонального статусу неоплазій. При цьому виявлено пряму залежність проліферативного індексу карцином від диференціювання неопластичної тканини. Не зважаючи на відсутність статистичної залежності між проліферативним індексом пухлинної тканини та її МКА-РЕА-статусом,

ми встановили, що вогнища пухлини з експресією МКА-РЕА1 мають значно нижчу проліферативну активність ракових клітин за МКА-РЕА1-негативні ділянки пухлини. Аналізуючи залежність проліферативної активності клітин від МКА-РЕА1-профілю, можна з впевненістю стверджувати, що ці молекули мають супресивний ефект на поділ клітин.

Інгібуючий вплив МКА-РЕА1 на інтенсивність поділу клітин може бути обумовлений значним спектром їх властивостей (рис. 5). Вони беруть участь у активації інгібіторів клітинного циклу; опосередковують МАРК Erk1/2 контактне інгібування проліферації епітеліальних клітин; спільно функціуючи з білком дикого типу p53 при ушкодженні ДНК, вони блокують мітози в клітинах; взаємодіючи з IR та EGFR, знижують інтенсивність поділу клітин; за допомогою активації циклінзалежних інгібіторів кіназ, блокуванню активності FAS та зменшення фосфорилування Rb супресують поділ клітин; МКА-РЕА1-залежна транслокація β-катеніну в ядрі має мітоген-регулюючий ефект у клітинах; асоціація МКА-РЕА1 з білком PDIF38 призводить до варіації інтенсивності поділу клітин [13].

Висновки. Інвазивний плоскоклітинний рак шийки матки є однією з найрозповсюдженіших та агресивних злоякісних пухлин жіночих статевих органів. Він характеризується варіабельністю гістологічної будови пухлин при їх дедиференціюванні. Ступінь диференціювання пухлин не впливає на експресію раковими клітинами ER, PR, Ki-67 та МКА-РЕА1,5 та 6.

Неопластична тканина має виражену варіабельну експресію МКА-РЕА1,5 та 6, яка не залежить від гормонального статусу неопластичних клітин. При цьому, наявність експресії МКА-РЕА1 має виражений інгібуючий вплив на проліферативну активність клітин, який може реалізовуватись через низку внутрішньоклітинних посередників.

Перспективи подальших досліджень. Вивчити особливості впливу МКА-РЕА1 на проліферативну активність клітин *in vitro*.

Література

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- Schiller JT, Lowy DR. Understanding and learning from the success of prophylactic human papillomavirus vaccines. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(10):681-692. DOI: 10.1038/nrmicro2872.
- Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet*. 2003;361(9364):1159-1167. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)12949-2.
- Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, de Sanjose S, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med*. 2002;346(15):1105-1112. DOI: 10.1056/NEJMoa011688.

5. Hull R, Mbele M, Makhafole T, Hicks C, Wang SM, Reis RM, et al. Cervical cancer in low and middle-income countries. *Oncol Lett*. 2020;20(3):2058-2074. DOI: 10.3892/ol.2020.11754.
6. Rose PG, Ali S, Watkins E, Thigpen JT, Deppe G, Clarke-Pearson DL, et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2007;25(19):2804-2810. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.4532.
7. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang YB, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol*. 2013 Jul 10;31(20):2607-18. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.2596.
8. Liu Z, Shi H. Prognostic Role of Squamous Cell Carcinoma Antigen in Cervical Cancer: A Meta-analysis. *Dis Markers*. 2019;2019:6710352. DOI: 10.1155/2019/6710352.
9. Beauchemin N, Arabzadeh A. Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules (CEACAMs) in cancer progression and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 2013 Dec;32(3-4):643-71.
10. Hammarström S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin Cancer Biol*. 1999 Apr;9(2):67-81.
11. Kuespert K, Pils S, Hauck CR. CEACAMs: their role in physiology and pathophysiology. *Curr Opin Cell Biol*. 2006 Oct;18(5):565-71.
12. Kim WM, Huang YH, Gandhi A, Blumberg RS. CEACAM1 structure and function in immunity and its therapeutic implications. *Semin Immunol*. 2019;42:101296. DOI: 10.1016/j.smim.2019.101296.
13. Lydin MS, Romanyuk AM, Sikora VV, Zinher BB. 13. Molekuly klitynnoyi adheziyi rakovo-embriional'noho antyheny (CEACAMs). *Sumy: SumDU*; 2020. 219 s. [in Ukrainian].

МОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЛОСКОКЛІТИННОГО РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

Линдін М. С., Сікора В. В., Гирявенко Н. І., Кравцова О. І., Романюк А. М., Зінгер Б. Б.

Резюме. Найбільш розповсюдженою злоякісною пухлиною шийки матки є плоскоклітинний рак, який займає друге місце серед усіх карцином у жінок. Незважаючи на значні досягнення у виявленні та лікуванні плоскоклітинних карцином, і досі залишається високим рівень летальності від цієї патології.

Метою нашого дослідження стало визначення морфологічних та імуногістохімічних особливостей тканини інвазивного плоскоклітинного раку шийки матки.

Дослідження проводили на тканині 30 зразків плоскоклітинного раку шийки матки (8070/3). Морфологічні особливості неопластичної тканини вивчали при забарвленні зрізів гематоксином та еозином. Експресію рецепторів до естрогену (ER), прогестерону (PR), Ki-67, MKA-PEA1, 5 та 6 визначали при імуногістохімічному (ІГХ) дослідженні. Забарвлені препарати вивчали на мікроскопі «Carl Zeiss Primo Star» (Німеччина) з цифровою камерою «Zeiss AxioCam ERc 5s» (Німеччина) та цифровим опрацюванням зображень «ZEN 2 (blue edition)» (Німеччина). Статистичний аналіз отриманих числових даних проводили прикладними статистичними методами за допомогою програми Microsoft Excel 2010 із додатком AtteStat 12.0.5 та GraphPad Prism 9 Statistics.

Нами встановлено, що в Україні та Сумській області спостерігається висока захворюваність на злоякісні новоутворення шийки матки, які протягом останніх десятиліть мають тенденцію до «омолодження». Тканина інвазивного плоскоклітинного раку шийки матки при збереженні диференціювання пухлинних клітин містить значну кількість кератину та утворює в центрах анаплазованого епітелію «ракові перлини». При дедиференціюванні новоутворень межі клітин стають менш чіткими, об'єм цитоплазми поступово зменшується, збільшуються розміри ядер, які набувають високого поліморфізму. Не виявлено залежності між віком жінок та ступенем агресивності пухлин ($r=-0,19$, $p=0,29$). Ця закономірність зберігалась і у групах диференціювання плоскоклітинного раку ($F=1,33$, $p=0,28$).

Тканини плоскоклітинного раку шийки матки у 83% випадків мають варіабельну експресію MKA-PEA1 та MKA-PEA6. У 43% випадків неопластична тканина мала вогнищеву експресію MKA-PEA5. У тканині раку шийки матки фокусну експресію ER та PR у неопластичних клітинах виявлено у 37% та 20% випадків, відповідно. Статистичний аналіз не виявив залежності в експресії ER та PR від MKA-PEA-профілю пухлин. У пухлинній тканині виявлено експресію Ki-67 у всіх випадках, яка коливалася у діапазоні від 5% до 65%. Вона чітко залежала від ступеню диференціювання карцином та зростала при їх дедиференціюванні. При цьому, наявність експресії MKA-PEA1 має виразний інгібуючий вплив на проліферативну активність клітин, який може реалізовуватись через низку внутрішньоклітинних посередників.

Ключові слова: плоскоклітинний рак, рецептори, проліферація.

MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE CERVIX

Lydin M. S., Sikora V. V., Hyriavenko N. I., Kravtsova O. I., Romaniuk A. M., Singer B. B.

Abstract. One of the most common malignancies of the cervix uteri is squamous cell carcinoma, which ranks second among all cancers in women. Despite significant advances in detecting and treating squamous cell carcinoma, there is still a high mortality rate from this pathology.

Our study aimed to study the morphological and immunohistochemical features of invasive squamous cell carcinoma of the cervix tissue.

The study was performed on tissue 30 samples of squamous cell carcinoma of the cervix (8070/3). Morphological features of neoplastic tissue were studied by hematoxylin and eosin staining. The expression of receptors for estrogen (ER); progesterone (PR); Ki-67; MCA-REA1, 5, and 6 were determined by an immunohistochemical (IHC) study. Stained samples were studied using a microscope «Carl Zeiss Primo Star» (Germany) with a digital camera «Zeiss AxioCam ERc 5s» (Germany) and digital image processing «ZEN 2 (blue edition)» (Germany). Statistical analysis of the obtained data was performed using Microsoft Excel 2010 with AtteStat 12.0.5 and GraphPad Prism 9 Statistics.

We found that in Ukraine and Sumy region, there is a high incidence of malignant neoplasms of the cervix, which tend to «rejuvenate» in recent decades. While maintaining the differentiation of tumor cells, the invasive squamous cell carcinoma of the cervix contains a significant amount of keratin and forms «keratin pearls» in the centers of the anaplastic epithelium. During the dedifferentiation of tumors, the boundaries of the cells become less precise, the

volume of the cytoplasm gradually decreases, the size of the nuclei increases, and it acquires a high polymorphism. There were no relationships between the age of women and the degree of aggressiveness of tumors ($r = -0.19$, $p = 0.29$). This tendency was also maintained in the squamous cell carcinoma differentiation ($F = 1.33$, $p = 0.28$).

Cervical squamous cell carcinoma tissues have the variable expression of MCA-REA1 and MCA-REA6 in 83% of cases. In 43% of cases, the neoplastic tissue had a focal expression of MCA-REA5. At the same time, the focal expression of ER and PR in neoplastic cells of cervical cancer tissue was detected in 37% and 20% of cases, respectively. There were no statistical links in ER and PR expression on the MCA-REA profile of tumors. Ki-67 expression was detected in the tumor tissue in all cases, ranging from 5 to 65% of immunopositive cells. It depended on the differentiation grade of carcinomas and increased with their dedifferentiation. It was found that the presence of MCA-REA1 expression has a pronounced inhibitory effect on cell proliferative activity, which may occur with the involvement of specific intracellular mediators.

Key words: squamous cell carcinoma, receptors, proliferation.

ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Lyndin M. S.: 0000-0003-4385-3903 ABCDEF

Sikora V. V.: 0000-0002-4147-6879 BDF

Hyriavenko N. I.: 0000-0002-9805-014X ACDE

Kravtsova O. I.: 0000-0003-1393-8383 ABDE

Romaniuk A. M.: 0000-0003-2560-1382 ABCDEF

Singer B. B.: 0000-0002-2213-6000 ABDF

Конфлікт інтересів:

Автори заявляють, що в них не має конфлікту інтересів.

Адреса для кореспонденції

Сікора Владислав Володимирович

Медичний інститут Сумського державного університету

Адреса: Україна, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31

Тел.: +380665418573

E-mail: v.sikora@med.sumdu.edu.ua

А – концепція роботи та дизайн, **В** – збір та аналіз даних, **С** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **Е** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Рецензент – проф. Старченко І. І.

Стаття надійшла 11.02.2021 року

Стаття прийнята до друку 10.08.2021 року