

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк

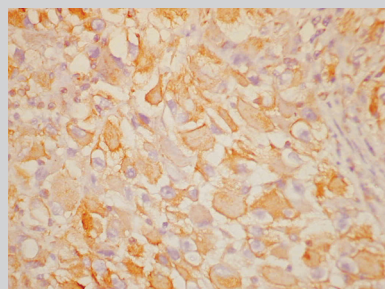
# ОСОБЕННОСТИ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ В РАКАХ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ И ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ



И.В. Василенко, Р.Б. Кондратюк, А.Г. Кудряшов, Ю.К. Гульков, А.С. Малашкевич, Н.Н. Сургай

Адрес:

Василенко Инна Васильевна  
Донецкий национальный медицинский университет, кафедра патоморфологии  
83003, Донецк, пр. Ильича, 16  
Тел. (062) 295-63-33  
E-mail: roman.kondrat@dsmu.edu.ua



**Ключевые слова:** эпителиально-мезенхимальная трансформация, рак легкого, рак почки, рак желудка.

Изучено 139 случаев рака легкого, почечно-клеточного рака и рака желудка с применением гистологических и иммуногистохимических методов исследования. Эпителиально-мезенхимальную трансформацию (ЭМТ) в раках различной локализации и гистологического строения можно классифицировать по распространенности (распространенная и очаговая), полноте (полная и неполная). Нами выделены 2 типа ЭМТ в зависимости от глубины, степени выраженности ее проявления. При ЭМТ 1-го типа теряется экспрессия цитокератинов, приобретает виментина, однако могут быть сохранены округлая, кубическая формы клеток и частично их связь друг с другом. В разных органах ЭМТ отличается своеобразием направления дифференцировки клеток (адипогенная в почечно-клеточном раке, слизьпродуцирующая в раке желудка, очень редко макрофагальная в раке легкого). При ЭМТ 2-го типа опухолевые клетки сходны в раках различной локализации, они веретенообразной формы с продукцией экстрацеллюлярного матрикса. 2-й тип может возникать на фоне 1-го или вне связи с ним. Наличие 2-го типа ЭМТ сопровождается резким усилением инвазивности опухоли.

Эпителиально-мезенхимальная трансформация (ЭМТ), или трансдифференцировка, переход, часто встречается в раках различной локализации, определяя клиническое поведение опухоли, в частности повышая ее инвазивность, выживание клеток, снижая пролиферацию, вызывая иммуносупрессию [4, 5, 7, 8, 10]. В последнее время установлено, что светлоклеточный почечно-клеточный рак имеет также некоторые признаки ЭМТ — клетки его накапливают липиды, то есть происходит мезенхимальная адипогенная трансдифференцировка с потерей эпителиальной дифференцировки и уподоблением мезенхимальным стволовым клеткам [9].

Учитывая многообразие причин опухолей, различия гисто- и органогенеза, можно предполагать и многообразие форм ЭМТ в раках различных органов и гистологического строения. Это тем более вероятно, что сам процесс ЭМТ очень сложен, имеет различные уровни его регуляции в клетке: активацию многих факторов роста и их рецепторов, цитокинов, включение различных, связанных друг с другом, путей сигнальной трансдукции, изменения активности очень многих факторов транскрипции, запускающих различные генетические программы, что в итоге определяет многообразие морфологических проявлений и клинических особенностей ЭМТ (рис. 1).

Исходя из этого, является актуальным исследование ЭМТ в раках различной локализации и различного гистологического строения. Это особенно перспективно, учитывая огромные возможности иммуногистохимических методов исследования.

Однако и рутинные методы исследования позволяют видеть многие признаки ЭМТ, выявлять их особенности.

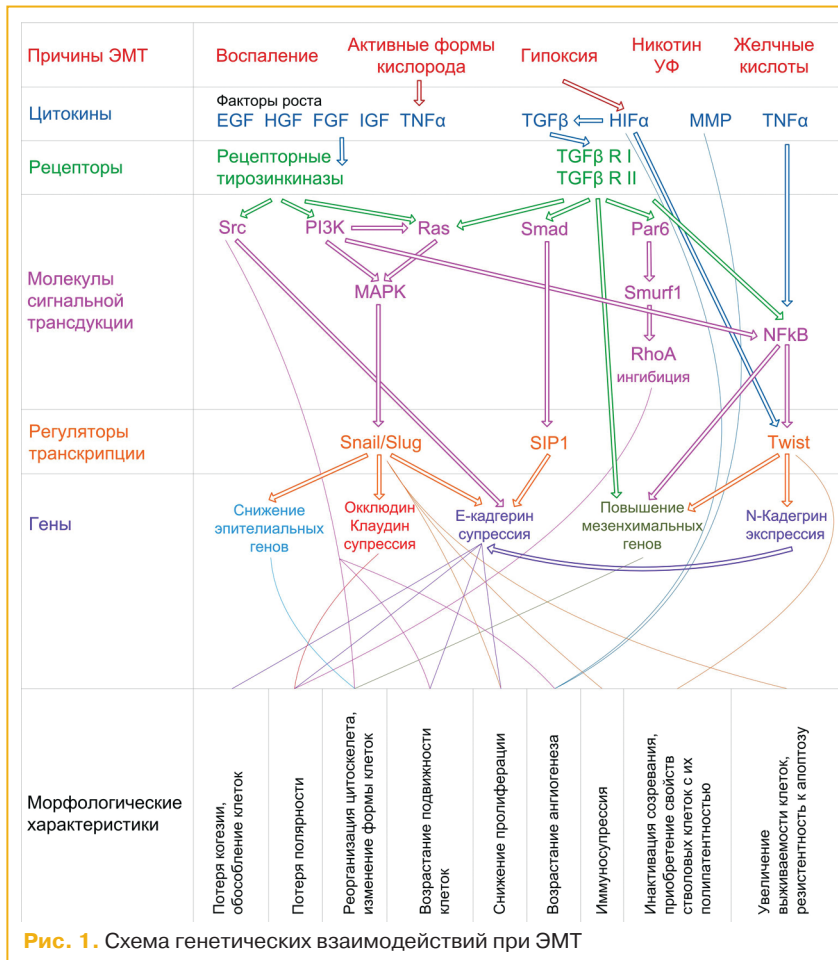
## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами изучены 16 случаев рака легкого с иммуногистохимическим исследованием во всех случаях. По гистологическому строению это были: 3 случая плоскоклеточного рака, 4 — аденокарциномы, 4 — нейроэндокринных опухолей, из них 3 случая карциноидов, 1 мелкоклеточный рак и 5 крупноклеточных карцином, из которых 3 карциномы с выраженной и 2 со слабой и очаговой нейроэндокринной дифференцировкой.

Почечно-клеточный рак изучен в 45 случаях. Из них только светлоклеточный был в 14 случаях, светлоклеточный с очагами веретеноклеточного или веретеноклеточного с анапластическим — в 28 случаях, в 3 случаях был сопочковый рак, в 1 из них с очагами веретеноклеточного. В 12 случаях проведено иммуногистохимическое исследование.

Рак желудка изучен в 78 случаях, из них в 36 был диффузный, в 27 — рак кишечного типа, в 15 — смешанного. Иммуногистохимическое исследование проведено в 22 случаях.

Иммуногистохимически выявлялись маркеры эпителия (панцитокератин AE1/AE3, высокомолекулярный цитокератин, цитокератин 18), а также клеточно-клеточной адгезии E-кадгерина, мезенхимальные маркеры — виментин, альфа-гладкомышечный актин, показав



клеток и становится цитоплазматической или исчезает в мелких группах клеток, инвазирующих строму (рис. 2).

Обособление опухолевых клеток часто сопровождается изменением их формы, приобретением ими фибробластоподобной формы с инвазией в строму. Этот признак хорошо виден уже при рутинной окраске препаратов гематоксилином и эозином (рис. 3).

Наиболее характерным признаком ЭМТ является потеря опухолевыми клетками маркеров эпителия цитокератинов, например панцитокератина AE1/AE3 в тяжах эпителия, врастающих в строму при сохранении его экспрессии в основном пласте (рис. 4). Иногда он экспрессируется в части цитоплазмы опухолевых клеток. В участках с потерей экспрессии цитокератина одновременно можно видеть и приобретение опухолевыми клетками вытянутой, фибробластоподобной формы.

Однако эти признаки не всегда совпадают. Иногда возможно сохранение экспрессии цитокератинов в резко вытянутых фибробластоподобных клетках и потеря ее в опухолевых клетках солидных или железистых структур. Характерна также потеря экспрессии цитокератина 18 в опухолевых клетках при ЭМТ, так как этот цитокератин является мишенью фактора транскрипции Snail, запускающего многие генетические программы ЭМТ, в том числе и репрессию E-кадгерина [4] (рис. 5). При этом можно видеть одновременно обособление клеток, приобретение ими вытянутой фибробластоподобной формы и снижение, потерю экспрессии цитокератина 18.

Обособление опухолевых клеток, приобретение ими вытянутой фибробластоподобной формы уже являются признаками мезенхимальных клеток. В части случаев опухолевые клетки при этом экспрессируют и соединительнотканый маркер виментин (рис. 6). В таких случаях говорят о полной ЭМТ, в отличие от неполной при потере признаков эпителия без приобретения мезенхимальных маркеров.

Кроме этого, различают ЭМТ в зависимости от распространенности, то есть занимает ли она всю опухоль или имеет множество обычно крупных очагов в пределах опухоли, когда можно говорить

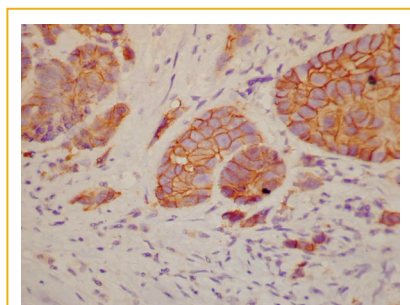
тель пролиферативной активности клеток Ki-67, для выявления нейроэндокринной дифференцировки использовались антитела к нейронспецифической энolahе, хромогранину А, для гемопоэтической дифференцировки — антитела к макрофагам CD68, Т- и В-лимфоцитам CD3 и CD20. Всего иммуногистохимическое исследование проведено в 50 случаях.

**ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ**

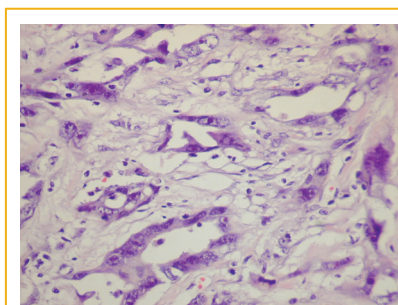
Одним из главных морфологических признаков ЭМТ является обособление опухолевых клеток вследствие нарушения в них клеточно-клеточной адгезии, обусловленной потерей экспрессии

E-кадгерина. Максимально этот признак выражен в мелкоклеточном раке легкого с выраженной нейроэндокринной дифференцировкой, экспрессией хромогранина А, где резко снижена, вплоть до отсутствия, мембранная экспрессия E-кадгерина. Однако в этом случае нет других характерных признаков ЭМТ: снижения пролиферативной активности (более половины клеток обнаруживали экспрессию Ki-67 в ядрах), изменения формы опухолевых клеток на большем протяжении, инактивации созревания их.

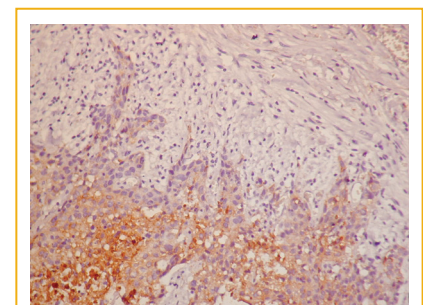
В других случаях рака легкого мембранная экспрессия E-кадгерина сохраняется в крупных комплексах опухолевых



**Рис. 2.** Изменение экспрессии E-кадгерина с мембранной на цитоплазматическую или снижение ее в очагах ЭМТ в крупноклеточном раке легкого с эндокринной дифференцировкой. Ув. 400



**Рис. 3.** Приобретение опухолевыми клетками фибробластоподобной формы с инвазией в строму в случае аденокарциномы легкого. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400



**Рис. 4.** Потеря опухолевыми клетками экспрессии панцитокератина AE1/AE3 в очагах инвазии плоскоклеточного рака легкого в строму. Ув. 200



о распространенной ЭМТ, или же имеются единичные, чаще в крае опухоли на границе с нормальной тканью, участки ЭМТ, нередко мелкие, тогда ее можно расценить как очаговую ЭМТ.

В нашем материале рака легкого в 8 случаях была распространенная ЭМТ, в 7 случаях — очаговая и в 1 случае ЭМТ отсутствовала, это был случай типичного карциноида. В половине случаев распространенной ЭМТ она была полной, среди случаев очаговой ЭМТ полная не встречалась.

Сопоставление распространенности и полноты ЭМТ с инвазивностью опухоли, то есть наличием опухолевых эмболов в сосудах и метастазов в лимфатических узлах, показало, что чаще признаки инвазии встречаются при распространенной ЭМТ (7 из 8 случаев — 87,5%), чем при очаговой ЭМТ и без ЭМТ (3 из 7 случаев — 42,8%). Все случаи полной ЭМТ сопровождались метастазами или инвазией сосудов.

В 3 случаях распространенной ЭМТ можно было различать два различных очень своеобразных ее типа.

В одном из этих случаев на большем протяжении опухоль имела гистологическую картину бронхиоло-альвеолярного рака муцинозного типа с ядерным полиморфизмом [1]. Эпителий сохранял экспрессию панцитокератина AE1/AE3, но в отдельных клетках она снижена вплоть до отсутствия экспрессии цитокератина 18. Своеобразной была экспрессия E-кадгерина: она носила мембранозный характер и была сохранена в базальном полюсе клеток и в основном отсутствовала в латеральных мембранах и в клетках, слущенных в просвет альвеол (рис. 7). Большинство опухолевых клеток экспрессировало в базальном полюсе или во всей цитоплазме виментин, что соответствует полной ЭМТ. Но при этом отсутствовали другие ее признаки: изменение формы клеток, инвазия их в строму, сохранялась связь клеток друг с другом. В крае опухоли отмечались тубулярные и солидные структуры. Местами встречались признаки ЭМТ, то есть появление тяжей, групп клеток, отдельных опухолевых клеток веретенообразной формы с заостренными краями, но сохранением в большинстве таких клеток экспрессии цитокератин-18 среди большого количества стромы с миофибробластами. В отдельных таких крупных опухолевых клетках снижена экспрессия панцитокератина, цитокератина 18 и выражена экспрессия виментина, изредка намечается экспрессия альфа-гладкомышечного актина, то есть была картина очаговой полной ЭМТ.

Таким образом, в этом случае обнаруживалось два типа ЭМТ: 1-й тип — распространенная полная в участках бронхиоло-альвеолярного рака, но без выраженного обособления клеток, без фибробластоподобной формы их и признаков инвазии стромы; 2-й тип — очаговая полная с обособлением клеток, потерей E-кадгерина, изменением формы их в фибробластоподобную, инвазией в строму и продукцией экстрацеллюлярного матрикса. В этом

участке обнаружена инвазия сосудов — наличие опухолевых клеток в просвете, окруженном эндотелием с экспрессией CD34. Следует отметить, что в обеих частях опухоли ее клетки экспрессировали хромогранин А, то есть отмечалась нейроэндокринная дифференцировка от слабой до умеренной выраженности.

В двух случаях крупноклеточной карциномы со слабо и умеренно выраженной нейроэндокринной дифференцировкой также имелись 2 участка разного строения: 1-й — солидного строения с малым количеством стромы и 2-й — с умеренным и большим количеством стромы и рассеянными среди них опухолевыми клетками, в том числе вытянутыми фибробластоподобными, отростчатыми, разных размеров. В опухолевых клетках резко снижена экспрессия панцитокератина AE1/AE3, а в отдельных клетках и цитокератина 18. Рассыпной тип роста в участках с большим количеством стромы сопровождается почти полной потерей экспрессии E-кадгерина, только в единичных клетках были следы его цитоплазматической экспрессии.

В участках солидного строения опухолевые клетки крупные, полиморфные, со светлой вакуолизированной цитоплазмой, резкой потерей экспрессии панцитокератина и сохранением его в единичных фибробластоподобных клетках на границе со стромой в одном случае, менее резкой в части клеток цитокератина 18. И в очагах солидного строения, и в участках рассыпного роста опухолевые клетки экспрессируют виментин, то есть имеется полная ЭМТ. Но удивительно, что в опухолевых клетках в обоих случаях обнаруживается экспрессия CD68 — маркера макрофагов — более выраженная в очагах солидного строения (рис. 8) и менее выраженная с наличием гранул в цитоплазме в очагах рассыпного типа роста. В очагах солидного строения с высокой экспрессией CD68 сохранена мембранная экспрессия E-кадгерина (рис. 9), то есть признак эпителиальной ткани со связью клеток друг с другом.

В литературе описаны 3 случая карциносаркомы: сочетания плоскоклеточного рака и остеосаркомы. При этом клетки в саркоматозном компоненте экспрессировали виментин и CD68, в области перехода между саркоматозным и карциноматозным компонентами клетки были положительны и на цитокератин, и на виментин [6]. В нашем случае опухолевые клетки не экспрессируют высокомолекулярный цитокератин, то есть рак не плоскоклеточный, а железистый с разной степенью нейроэндокринной дифференцировки сочетался с мезенхимальной дифференцировкой, также соединительнотканной и гемопоэтической.

Таким образом, в описанных трех случаях можно видеть 2 типа ЭМТ: 1-й тип — распространенную полную ЭМТ, но в основном без изменения формы клеток, с сохранением их связи друг с другом и хотя бы частичным сохранением мембранной экспрессии E-кадгерина, с малым количеством стромы в таких участках; 2-й тип — очаговую полную

ЭМТ с потерей мембранной экспрессии E-кадгерина, обособлением клеток и приобретением ими фибробластоподобной формы с большим количеством стромы в таких участках. Можно предполагать, что при таком переходе от эпителиального фенотипа к мезенхимальному клетки приобретают способность к продукции экстрацеллюлярного матрикса.

Подобные 2 типа ЭМТ встречаются в почечно-клеточном раке [2, 3]. Наиболее частый (около 90% случаев) гистологический вариант почечно-клеточного рака — светлоклеточный — по своей сути является распространенной полной формой ЭМТ, поскольку характеризуется снижением в клетках экспрессии панцитокератина и цитокератина 18 и появлением экспрессии виментина (рис. 10), но при этом сохраняется связь опухолевых клеток друг с другом, нет изменения их формы,

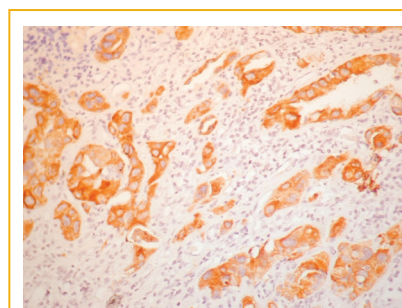


Рис. 5. Снижение и потеря экспрессии цитокератина 18 в опухолевых клетках при ЭМТ аденокарциноме легкого. Ув. 200

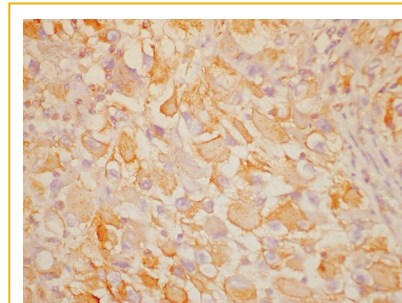


Рис. 6. Экспрессия виментина в опухолевых клетках аденокарциномы легкого. Ув. 400

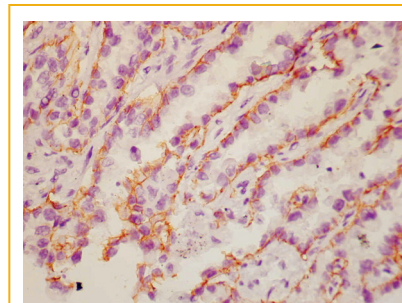


Рис. 7. Экспрессия E-кадгерина преимущественно в базальном полюсе клеток бронхиоло-альвеолярного рака. Ув. 400

в опухоли обычно мало стромы. Такая адипогенная ЭМТ является своеобразной, так как она связана с потерей фактора транскрипции GATA-3, контролирующего самые начальные стадии развития почек, который ингибирует адипогенез [9].

На фоне светлоклеточного рака, в большинстве случаев появляются очаги веретеноклеточного рака, когда опухолевые клетки приобретают вытянутую, фибробластоподобную форму. Чаще такие очаги были на границе опухоли с окружающими тканями, иногда виден постепенный переход от светлоклеточного рака к веретеноклеточному, но в 6 случаях из 45 такая ЭМТ была распространенной. Веретеноклеточная (саркоматоидная) карцинома или ее очаги также характеризовались снижением экспрессии эпителиальных маркеров и появлением экспрессии виментина (рис. 11) и альфа-гладкомышечного актина. Между веретенообразными опухолевыми клетками можно видеть появление экстрацеллюлярного матрикса, очевидно, как результат перехода эпителиальных клеток в фибробласты и миофибробласты.

При сопоставлении частоты инвазии сосудов или наличия метастазов в группах с очагами веретеноклеточного рака, то есть с фибробластоподобной ЭМТ, и инвазивности в группе только светлоклеточного и папиллярного рака без таких очагов установлена значительная разница: в 1-й группе частота инвазии сосудов составила 42,8%, во 2-й — 23,5%.

Таким образом, в почечно-клеточной карциноме очень часто, практически во всех светлоклеточных раках, встречается адипогенная ЭМТ, то есть потеря экспрессии цитокератинов с экспрессией виментина, сохранением связи клеток друг с другом, их округлой или полигональной формы, то есть ЭМТ 1-го типа. На фоне такой ЭМТ часто встречаются очаги, реже крупные участки веретенообразных клеток, то есть фибробластоподобная (саркоматоидная) ЭМТ 2-го типа, которая резко увеличивает инвазивность опухоли.

В раке желудка ЭМТ обнаруживалась во всех 36 случаях диффузного типа (в 31 из них — распространенная), в 19 из 27 случаев рака кишечного типа (в большинстве из них — в 17 случаях — очаговая) и в 12 из 15 случаев смешанного типа (также в основном — в 11 случаях — очаговая).

В диффузном типе рака желудка в слизистой оболочке локализовался перстневидноклеточный и мелкоклеточный рак с потерей E-кадгерина, обособлением клеток друг от друга, приобретением экспрессии виментина в перстневидных клетках и потери цитокератина в них с сохранением его экспрессии в мелкоклеточном раке (рис. 12), но при этом опухолевые клетки сохраняли круглую форму, без признаков продукции ими экстрацеллюлярного матрикса. Следовательно, в слизистой оболочке диффузного рака желудка имеется сходство с 1-м типом ЭМТ в раке легкого и адипогенной ЭМТ в светлоклеточном раке почки. При

инвазии опухолевых клеток в подслизистую основу они часто приобретают вытянутую фибробластоподобную форму, нередко еще сохраняя экспрессию цитокератинов (рис. 13), но, переходя в фибробласты и миофибробласты, продуцируют большое количество экстрацеллюлярного матрикса, рак становится скirrosным. Следовательно, в подслизистом слое видим ЭМТ 2-го типа с образованием фибробластоподобных клеток.

В случаях рака желудка кишечного и смешанного типа ЭМТ была в основном очаговой и локализовалась чаще на границе опухоли с окружающими тканями. Отделяющиеся от железистых, солидных структур группы опухолевых клеток, тяжи и единичные клетки, были обычно со снижением до потери экспрессии цитокератинов.

При ЭМТ независимо от ее распространенности гораздо чаще встречается

инвазия сосудов при всех типах рака желудка (74,7 и 82,1%), чем в случаях с отсутствием ЭМТ (34,4%).

Следует отметить, что, подобно раку легкого, в раке желудка часто встречается нейроэндокринная дифференцировка опухолевых клеток: при распространенной ЭМТ во всех случаях, при очаговой — в 89,4%, в случаях отсутствия ЭМТ — только в 50% случаев.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В раках различного гистологического строения трех локализаций (рака легкого, почек и желудка), кроме различий в распространенности и полноте ЭМТ, выявлены ее 2 типа, отличающиеся набором морфологических признаков при них.

ЭМТ 1-го типа отличается от ЭМТ 2-го типа главным образом сохранением округлой или полигональной формы опухолевых клеток, связи клеток друг с другом (как в раке легкого, почек) или без нее (как

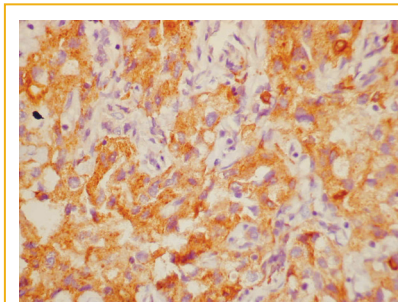


Рис. 8. Выраженная экспрессия маркера макрофагов CD68 в опухолевых клетках крупноклеточного рака легкого. Ув. 400

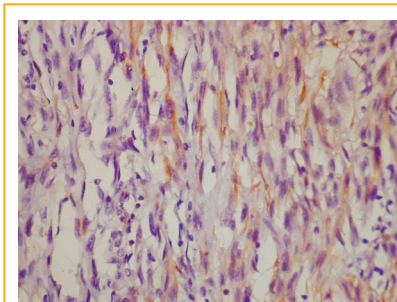


Рис. 11. Экспрессия виментина в очаге веретеноклеточного рака на фоне светлоклеточного рака почки. Ув. 400

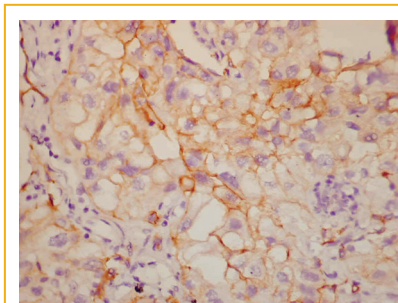


Рис. 9. Сохранение мембранной экспрессии E-кадгерина в крупноклеточном раке легкого с макрофагальной дифференцировкой опухолевых клеток. Ув. 400

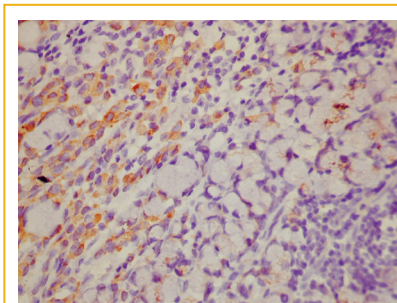


Рис. 12. Сохранение экспрессии панцитокератина AE1/AE3 в участке мелкоклеточного рака и потеря его в перстневидных клетках. Ув. 400

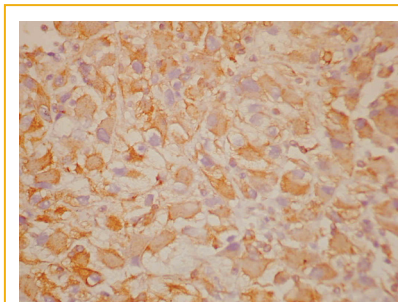


Рис. 10. Появление экспрессии виментина в опухолевых клетках светлоклеточного рака почки. Ув. 400

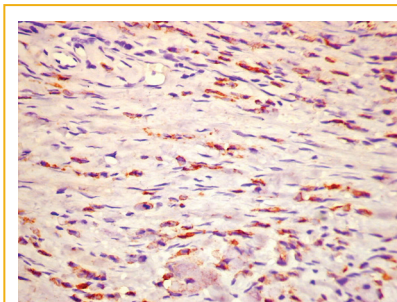


Рис. 13. Сохранение экспрессии панцитокератина AE1/AE3 в фибробластоподобных опухолевых клетках. Ув. 400



в дифузному раку желудка); тоді як при 2-м типі ЕМТ клітки обособлені, змінюють форму, стають витягнутими, веретенообразними, отростчастими, то єсть фібробластоподібної форми.

При ЕМТ 1-го типу в різних органах єть неке іе сродство, не єть і суттєві різниця, звязані іе от гістогенеза опухолі, то єть генетическі особності ісходної ткані, напрямлені диференцірувк і опухолевх кліток.

Вероятно, імеєт зваченіє для типу ЕМТ напрямленіє іе виражененіє диференцірувк і опухолевх кліток, жирової ткані (адіпогенна ЕМТ в почках), слізипродуцірующіх іе нейроекрінних кліток в дифузному раку желудка ілі в напрямлені макрфагов іе нейроекрінної диференцірувк і в двух случаях рака легкого.

В раку желудка дифузного типу, світлоклеточном раку почкі оба типу ЕМТ одновременим зустрічуются очен ь часто, так як ці гістологіческі варіанті являютьс преобладующмі при данної локалізації рака. В раку легкого таке счєтеніє обнаржуєтьс рєдко (в 3 із 16 случает — 18,7%).

Сопоставленіє локалізації єтх типів ЕМТ в опухолі позволіло вкзкзат ь предположеніє о характере звязі іх друг с другом.

Особенно пригоден для решения этого вопроса рак желудка, который возникает в слизистой оболочке, затем инвазирует подслизистую основу (ранний рак), а в далеко зашедших стадиях — мышечный и субсерозный слои желудка. Исходя из этого, можно предположить, что ЕМТ 1-го типа предшествует развитию ЕМТ 2-го типа через вовлечение в процесс большего числа причин ЕМТ (кан-

церогенных влияний), путей сигнальной трансдукции, факторов транскрипции и генетических программ (см. рис. 1).

Аналогичная ситуация и при раке почки — саркоматоидная (фибробластоподобная) ЕМТ чаще возникает по периферии опухолевого узла, на границе с окружающей тканью.

Но нельзя исключить, что переход 1-го типа ЕМТ во 2-й тип обусловлен не только временным фактором (стадией опухоли, ростом узла), но и изменением микроокружения. В желудке переход от слизистой оболочки, где соединительной ткани мало, в подслизистую основу, представленную только соединительной тканью, меняет микроокружение опухолевых клеток, которое играет существенную роль в развитии ЕМТ. В почке, по аналогии, очаги фибробластоподобной ЕМТ возникают на границе опухоли с окружающей тканью почки, где меняется микроокружение опухолевых клеток.

Переход 1-го типа ЕМТ во 2-й тип имеет большое практическое значение, так как изменение формы опухолевых клеток, приобретение фибробластоподобной формы сопровождаются усилением инвазивных свойств опухоли.

### Выводы

ЕМТ в раках различной локализации и гистологического строения, кроме различной распространенности и ее полноты, может быть подразделена на 2 типа в зависимости от формы опухолевых клеток: округлая или полигональная при 1-ом типе и веретенообразная, фибробластоподобная при 2-м — и сохранением или потерей связи опухолевых клеток друг с другом.

2-й тип ЕМТ в дифузном раку желудка, светлоклеточном раку почкі часто

возникает на фоне 1-го типа как результат увеличения числа морфологических признаков ЕМТ и усиления биологического сходства эпителиальных клеток с мезенхимальными, соединительнотканными, в частности способности к продукции экстрацеллюлярного матрикса, но может и не быть связан с 1-м типом, как при очаговой ЕМТ.

Переход от 1-го типа ЕМТ ко 2-му или появление его признаков без предшествующего 1-го типа сопровождается усилением инвазивности опухоли.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Барчук А.С., Арсеньев А.И., Пожарский К.Я. (2003) Клинико-морфологические параллели при бронхиоло-альвеолярном раке легкого. Вопросы онкологии, 3(43): 316.
2. Василенко И.В., Брук Б.Б., Гульков Ю.К. и др. (2011) Особенности эпителиально-мезенхимальной трансформации в раке желудка и почек // Актуальні проблеми онкоморфології. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю та ІІІ конференції Українського дивізіону інтернаціональної академії патології, 12–13 травня 2011 року. Харків, 12–13.
3. Кудряшов А.Г., Василенко И.В., Кондратюк Р.Б. и др. (2010) Морфологические особенности метастазирующего почечно-клеточного рака, влияющие на прогноз после нефрэктомии. Вестник неотложной и восстановительной медицины, 1 (11): 36–42.
4. Nieto M.A. (2002) The SNAIL superfamily of zinc — finger transcription factors. Molecular cell biology, 3: 155–166.
5. Nieto M.A. (2009) Epithelial-Mesenchymal Transitions in development and disease: old views and new perspectives. Int. J. Dev. Biol., 8–10(53): 1541–1547.
6. Pardo J., Aisa G., Alava E. et al. (2008) Primary mixed squamous carcinoma and osteosarcoma (carcinosarcomas) of the lung have a CGH mapping similar to primitive squamous carcinomas and osteosarcomas. Diagn. Mol. Pathol. 3(17): 151–158.
7. Radisky D.C. (2005) Epithelial-mesenchymal transitions. J. Cell Science, 118: 4325–4326.
8. Thierry J.P., Aclouque H., Huang R.Y., Nieto M.A. (2009) Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. Cell, 5(139): 871–90.
9. Tun H.W., Marlow L.A., von Roemeling C.A. (2010) Pathway signature and cellular differentiation in clear cell renal cell carcinoma. PLoS One, 5(8): 10696.
10. Weinberg R.A. (2008) Mechanisms of malignant progression. Carcinogenesis, 6(29): 1092–1095.

### Особливості епітеліально-мезенхімальної трансформації в раках різної локалізації та гістологічної будови

I.V. Vasilenko, R.B. Kondratjuk, O.G. Kudryashov, Yu.K. Gul'kov, A.S. Malashkevich, N.M. Surgaj

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, Донецьк

**Резюме.** Досліджено 139 випадків раку легені, нирково-клітинного раку і раку шлунка із застосуванням гістологічних та імуногістохімічних методів дослідження. Епітеліально-мезенхімальну трансформацію (ЕМТ) в раках різної локалізації та гістологічної будови можна класифікувати за розповсюдженістю (розповсюджена та зональна), повнотою (повна та неповна). Ми виділили 2 типи ЕМТ залежно від глибини, ступеня вираженості її проявів. При ЕМТ 1-го типу зникає експресія цитокератинів, виникає виментину, але можуть бути збережені округла, кубічна форми клітин і частково їх зв'язок одна з одною. У різних органах ЕМТ відрізняється своєрідністю напрямку диференціювання клітин (адіпогенна в нирково-клітинному раку, слізипродукуєча в раку шлунка, дуже рідко макрофагальна в раку легені). При ЕМТ 2-го типу пухлинні клітини схожі в раках різної локалізації, вони фібробластоподібної форми з продукцією екстрацелюлярного матриксу. 2-й тип може виникати на тлі 1-го або без зв'язку з ним. Наявність 2-го типу ЕМТ супроводжується різким посиленням інвазивності пухлини.

**Ключові слова:** епітеліально-мезенхімальна трансформація, рак легені, рак нирки, рак шлунка.

### The features of epithelial-mesenchymal transition in cancer of various localizations and histological structure

I.V. Vasilenko, R.B. Kondratjuk, A.G. Kudryashov, J.K. Gulkov, A.S. Malashkevich, N.N. Surgaj

M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk

**Summary.** 139 cases of lung cancer, renal cell carcinoma and gastric cancer were studied using histological and immunohistochemical methods. Epithelial-mesenchymal transformation (EMT) in cancers of various localizations and histological structure can be classified by spread (spread and focal), completeness (complete and incomplete). We have identified two types of EMT depending on the depth and severity of its manifestations. In the first type of EMT expression of cytokeratins is lost, expression of vimentin appears, but rounded, cubic shape of cells and partially their connection with each other can be maintained. In different organs it differs by singularity of direction of cell differentiation (adipogenic in renal cell carcinoma, mucus producing in the gastric cancer, very rarely macrophage in the lung cancer). In the second type of EMT tumor cells are similar in cancer of various localizations, they are spindle-shaped, with the production of extracellular matrix. The second type may occur against the background of the first one or out of touch with it. The presence of the second type of EMT is accompanied by a sharp increase in tumor invasiveness.

**Key words:** epithelial-mesenchymal transformation, lung cancer, renal cell carcinoma, gastric cancer.