

Иммуногистохимический анализ aberrантной экспрессии виментина в карциноидных опухолях легкого

В.В. Делекторская, Г.Ю. Чемерис, Е.А. Смирнова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Вера Владимировна Делекторская delektorskaya@yandex.ru

Цель исследования – изучение aberrантной экспрессии виментина в карциноидных опухолях легкого, которые образуют группу редких эпителиальных нейроэндокринных новообразований с общими морфологическими характеристиками и крайне переменным клиническим течением.

Материалы и методы. Особенности экспрессии виментина были изучены с помощью иммуногистохимического анализа в новообразованиях 34 больных с карциноидными опухолями легкого, которые включали по 17 случаев в категориях типичных и атипичных карциноидов.

Результаты. Положительная цитоплазматическая иммунореактивность выявлена в общей группе в 9 (26,5 %) из 34 изученных опухолей. Окрашивание антителами к виментину было положительным в 2 (11,8 %) типичных и в 7 (41,2 %) атипичных карциноидах. Показано, что частота выявления виментина выше в категории атипичных карциноидов и статистически значимо связана с увеличением степени злокачественности ($p \leq 0,05$) и повышением пролиферативной активности клеток с учетом индекса Ki-67 ($p = 0,008$).

Заключение. Полученные результаты демонстрируют, что экспрессия виментина как маркера эпителиально-мезенхимального перехода играет важную роль в прогрессии карциноидных опухолей. Она может быть использована в диагностических целях, а также служить потенциальным параметром оценки прогноза опухолей данного типа.

Ключевые слова: карциноидная опухоль легкого, виментин, иммуногистохимия, диагностика

Для цитирования: Делекторская В.В., Чемерис Г.Ю., Смирнова Е.А. Иммуногистохимический анализ aberrантной экспрессии виментина в карциноидных опухолях легкого. Успехи молекулярной онкологии 2018;5(4):104–9.

DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-4-104-109

Immunohistochemical evaluation of vimentin aberrant expression in lung carcinoid tumors

V.V. Delektorskaya, G.Yu. Chemeris, E.A. Smirnova

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to the study of the vimentin aberrant expression in the carcinoid tumors of lung, which is a rare group of epithelial neuroendocrine neoplasms with common morphological characteristics and highly variable clinical course.

Materials and methods. Vimentin expression was studied using immunohistochemical analysis in neoplasms of 34 patients with lung carcinoid tumors, which included 17 cases in the categories of typical and atypical carcinoids.

Results. Overall positive cytoplasmic immunoreactivity was observed in 9 (26.5 %) of the 34 studied tumors. Staining for vimentin was positive in 2 (11.8 %) of typical carcinoid and in 7 (41.2 %) of atypical carcinoid specimens. Expression of vimentin was more often observed in the atypical carcinoids category and was significantly associated with increased grade ($p = 0.05$), and cell proliferation taking into account the Ki-67 index ($p = 0.008$).

Conclusion. These results suggest that expression of vimentin as an epithelial-mesenchymal transition-related marker plays an important role in the progression of carcinoid tumors. It may prove useful for diagnostic purposes, and also be used as a potential criterion for prognosis assessment of this type of tumors.

Key words: lung carcinoid tumor, vimentin, immunohistochemistry, diagnosis

For citation: Delektorskaya V.V., Chemeris G.Yu., Smirnova E.A. Immunohistochemical evaluation of vimentin aberrant expression in lung carcinoid tumors. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2018;5(4):104–9.

Введение

Карциноидные опухоли бронхолегочной локализации образуют особую группу редких эпителиальных

нейроэндокринных новообразований, для которых характерны общие морфологические признаки и крайне переменное биологическое поведение.

В последней классификации опухолей легких Всемирной организации здравоохранения, опубликованной в 2015 г. (ВОЗ 2015), в группу нейроэндокринных опухолей (НЭО) данной локализации входят опухоли низкой (типичные карциноиды (ТК)), промежуточной (атипичные карциноиды (АтК)) и высокой (нейроэндокринный рак) степеней злокачественности [1]. Следует отметить, что карциноидные опухоли демонстрируют существенные отличия от нейроэндокринного рака в отношении как молекулярно-генетических особенностей, так и клинического течения и прогноза.

Общие подходы к морфологической диагностике этих опухолей включают выявление особенностей гистологического строения (нейроэндокринной морфологии) и иммуногистохимической (ИГХ) экспрессии основных эпителиальных (панцитокератин AE1/3 и цитокератин 18) и нейроэндокринных (хромогранин А и синаптофизин) маркеров. Морфологические параметры определения степени злокачественности НЭО легких включают такие критерии, как митотический индекс и наличие/выраженность фокусов некроза (табл. 1). Кроме того, классификация ВОЗ 2015 выделяет условные значения индекса Ki-67 в качестве дополнительного диагностического параметра, однако роль антигена Ki-67 в системе градации НЭО легких окончательно не определена [2, 3]. Необходимы дополнительные исследования для того, чтобы улучшить диагностические подходы и наше понимание НЭО данной локализации.

Один из фундаментальных биологических процессов, который появляется в ходе опухолевой прогрессии, — эпителиально-мезенхимальная трансформация (ЭМТ) клеток. Данный феномен считается одним из ключевых регуляторов метастазирования и является важным фактором прогрессии при раке легкого, почки, желудка и ряде других опухолей [4–6]. В механизмы ЭМТ и создания инвазивного фенотипа опухолевых клеток вовлечен ряд белков, которые служат опухолевыми маркерами, в том числе виментин [7–9].

Виментин — высококонсервативный белок промежуточных филаментов с молекулярной массой 57 кД, который экспрессируется преимущественно в мезенхимальных клетках и опухолях мезенхимального происхождения [10]. При этом в некоторых типах эпителиальных новообразований человека продемонстрирована aberrantная экспрессия виментина, а также коэкспрессия промежуточных филаментов виментина и цитокератинов, которая рассматривается как проявление ЭМТ клеток этих опухолей. По данным ряда авторов, выраженная экспрессия виментина в клетках эпителиальных опухолей, в том числе в клетках рака легкого, толстой кишки, почки, является важным прогностическим признаком и связана с большим риском метастазирования и рецидивирования [11, 12]. Кроме того, изучается возможность использования данного феномена в лечебных подходах [13].

Таким образом, виментин можно рассматривать в качестве маркера не только клеток мезенхимального происхождения, но и клеток, подвергшихся ЭМТ в процессе опухолевой прогрессии. Однако вероятность появления виментина в клетках эпителиальных НЭО, а также возможная связь маркера с биологическим поведением карциноидных опухолей остаются недостаточно изученными.

Цель исследования — выявление aberrantной экспрессии виментина в клетках карциноидных опухолей легкого и исследование взаимосвязи данного маркера с ключевыми клинико-морфологическими факторами заболевания.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный морфологический анализ операционного материала 34 пациентов с карциноидными опухолями легкого, прошедших хирургическое лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

В исследованную группу больных НЭО легкого были включены 14 мужчин и 20 женщин, возраст которых варьировал от 18 до 73 лет (средний возраст на момент диагностики 50,7 года). Диаметр опухолей

Таблица 1. Система градации нейроэндокринных опухолей легкого (Всемирная организация здравоохранения, 2015)

Table 1. Grading of neuroendocrine tumors of the lung (World Health Organization 2015)

Вариант нейроэндокринной опухоли легкого Type of neuroendocrine tumor of the lung	Митозы × 2 мм ² Mitoses × 2 mm ²	Некрозы Necroses	Индекс Ki-67, % Ki-67 index, %
Типичный карциноид Typical carcinoid	0–1	Нет No	<5
Атипичный карциноид Atypical carcinoid	>2	Фокальные Focal	<20
Нейроэндокринный рак Neuroendocrine cancer	>10	Обширные Expansive	>40

варьировал от 0,5 до 9,0 см (средний диаметр 3,5 см). В 15 (44,1 %) случаях опухоль локализовалась в периферических отделах легкого, в 19 (55,19 %) — имела центральную локализацию. На момент постановки диагноза у 22 (64,7 %) пациентов наблюдалась локализованная форма болезни, у 12 (35,3 %) больных выявляли регионарное распространение и/или наличие отдаленных метастазов.

Во всех случаях диагноз НЭО легкого верифицирован с помощью гистологического и ИГХ-исследования. Межвариантная диагностика категорий ТК и АтК проведена с учетом критериев последней классификации опухолей легкого (ВОЗ 2015), при этом каждая группа составила по 17 наблюдений соответственно. Случаи нейроэндокринного рака, которые характеризуются значительными отличиями в клиническом и биологическом поведении, были исключены из данного анализа.

Для ИГХ-исследования экспрессии виментина использовали первичные моноклональные мышиные антитела фирмы Dako, готовые к применению (клон V9, RTU). Оценку иммунореактивности проводили с учетом интенсивности цитоплазматического окрашивания и процента антиген-положительных клеток. Реакцию считали отрицательной (0) при отсутствии окрашивания, слабоположительной (1+) при окрашивании не более 10 % опухолевых клеток, умеренно положительной (2+) при окрашивании от 10 до 50 % опухолевых клеток и сильноположительной (3+) при окрашивании более 50 % опухолевых клеток. Дополнительно в целях верификации диагноза было выполнено ИГХ-окрашивание с использованием первичных антител к панцитокератину AE1/3, цитокератину 18, хромогранину А, синаптофизину, CD56, PNH3, Ki-67 (клон MIB-1) (Dako). ИГХ-окрашивание проводили с помощью автостейнера Линк 48 (Dako) и системы детекции EnVision™ FLEX+ (Dako).

В процессе дальнейшего исследования выполняли анализ связи ИГХ-экспрессии виментина с гистологическим вариантом (ТК против АтК), наличием участков некроза, нейроинвазии и ангиоинвазии, митотическим индексом, статусом метастазов в лимфатических узлах и печени, индексом пролиферации Ki-67 и выраженностью экспрессии цитокератинов и нейроэндокринных маркеров.

Математический анализ полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ SPSS 17.0 для Windows. Статистически значимым считали значение $p \leq 0,05$.

Результаты

Во всех исследованных случаях высокодифференцированные НЭО легкого имели характерную нейроэндокринную морфологию и были представлены однотипными мелкими округлыми клетками, образующими солидно-альвеолярные, трабекулярные или ацинарные структуры. Фокальные некрозы были

обнаружены в 9 случаях АтК легкого. Иммунофенотип клеток опухолей характеризовала экспрессия панцитокератина, цитокератина 18, хромогранина А, синаптофизина, CD56.

Пролиферативная активность клеток НЭО легкого варьировала в широких пределах. В группе ТК наблюдалось 1–2 митоза на 2 мм² площади опухоли, в том числе при подсчете с помощью ИГХ-выявления митоз-специфического антигена PNH3. Индекс Ki-67 не превышал значения ≤ 5 % окрашенных ядер опухолевых клеток. В группе АтК наблюдалось от 2 до 10 митозов на 2 мм² площади опухоли как в гистологических препаратах, так и при ИГХ-выявлении PNH3. Во всех изученных АтК показатели индекса Ki-67 составляли от 5 до 20 % окрашенных клеток, только в 1 случае индекс Ki-67 превышал 20 % и достигал в «горячих точках» 30 % окрашенных ядер.

Анализ ИГХ-экспрессии виментина в клетках карциноидов легкого показал в общей группе пациентов, включающей ТК и АтК, наличие положительной иммунореактивности в 9 (26,5 %) случаях и полное отсутствие окрашивания в 25 (73,5 %). Экспрессия маркера имела разную степень выраженности и выявлялась в виде окрашивания цитоплазмы умеренной и высокой интенсивности, которое иногда наблюдалось в единичных клетках или носило фокальный характер, а в ряде случаев охватывало большую часть клеток опухоли. Виментин выявлялся также в структурах стромы, фибробластах, эндотелии сосудов, лимфоидных элементах и макрофагах.

В группе ТК в 15 (88,2 %) из 17 наблюдений экспрессия виментина в клетках опухоли полностью отсутствовала. Только в 2 (11,8 %) случаях были выявлены единичные (до 10 %) антиген-положительные клетки (1+).

При анализе группы АтК положительная реакция в виде цитоплазматической экспрессии виментина (рис. 1а) обнаружена в 7 (41,2 %) из 17 случаев. Низкий уровень экспрессии маркера (1+) с окрашиванием единичных клеток наблюдался в 2 случаях, умеренный (2+) с фокусами положительных клеток — в 3, высокий (3+) с окрашиванием большинства клеток опухоли — в 2 (табл. 2).

В общей группе пациентов с карциноидами легкого все случаи с высоким уровнем (2+/3+) экспрессии виментина (5 из 34; 14,7 %) имели индекс пролиферативной активности опухолевых клеток Ki-67 ≥ 10 % ($\chi^2 = 6,97$; $p = 0,008$). Экспрессия нейроэндокринных маркеров в виментин-положительных случаях была диффузной и интенсивной. Экспрессия цитокератинов также сохранялась в большинстве наблюдений (рис. 1б).

Выраженная цитоплазматическая иммунореактивность с интенсивным окрашиванием клеток часто наблюдалась в АтК, имеющих веретенчатую структуру и периферическую локализацию. Следует отметить, что высокий уровень экспрессии виментина (рис. 2а) в отдельных случаях сочетался со слабой

Таблица 2. Экспрессия виментина в типичных (n = 17) и атипичных (n = 17) карциноидах легкого

Table 2. Vimentin expression in typical (n = 17) and atypical (n = 17) carcinoids of the lung

Экспрессия виментина Vimentin expression	Типичный карциноид, n (%) Typical carcinoid, n (%)	Атипичный карциноид, n (%) Atypical carcinoid, n (%)	p, критерий χ^2 p, χ^2 test
Отсутствие Absent	15 (88,2)	10 (58,8)	0,05
Слабая Weak	2 (11,8)	2 (11,8)	
Умеренная Mild	0	3 (17,6)	
Выраженная Significant	0	2 (11,8)	

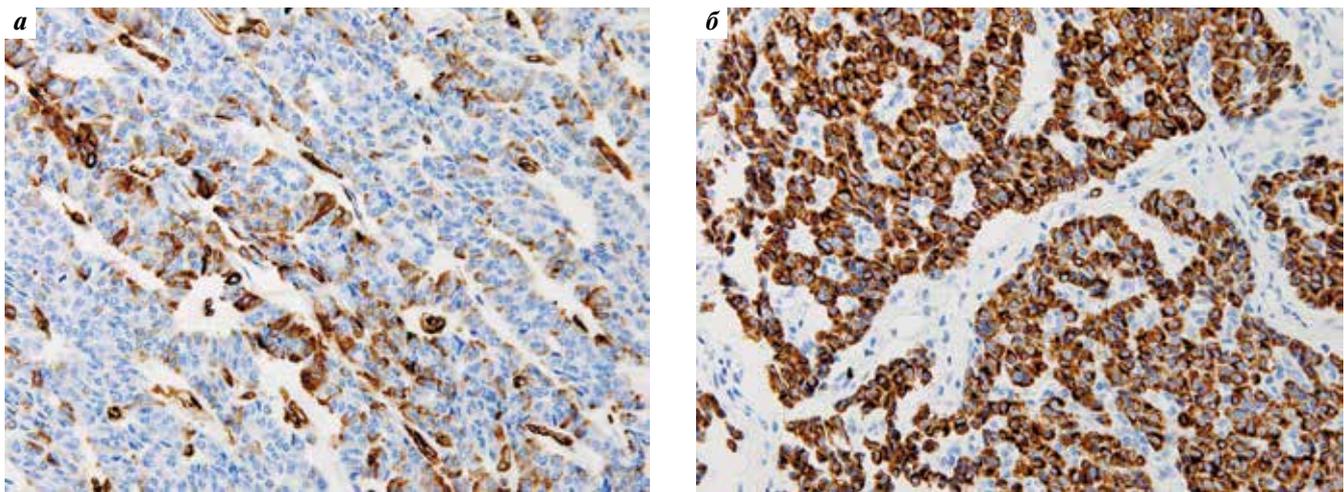


Рис. 1. Иммуногистохимические особенности нейроэндокринных опухолей легкого. Атипичный карциноид (индекс Ki-67 10 %): а – умеренная фокальная цитоплазматическая экспрессия виментина в клетках опухоли; б – сильная диффузная цитоплазматическая экспрессия СК18 в клетках опухоли ($\times 400$; ядра клеток докрашены гематоксилином Майера)

Fig. 1. Immunohistochemical features of neuroendocrine tumors of the lung. Atypical carcinoid (Ki-67 index 10 %): a – mild focal cytoplasmic vimentin expression in tumor cells; б – strong diffuse cytoplasmic CK18 expression in tumor cells ($\times 400$; cell nuclei stained with Mayer's hematoxylin)

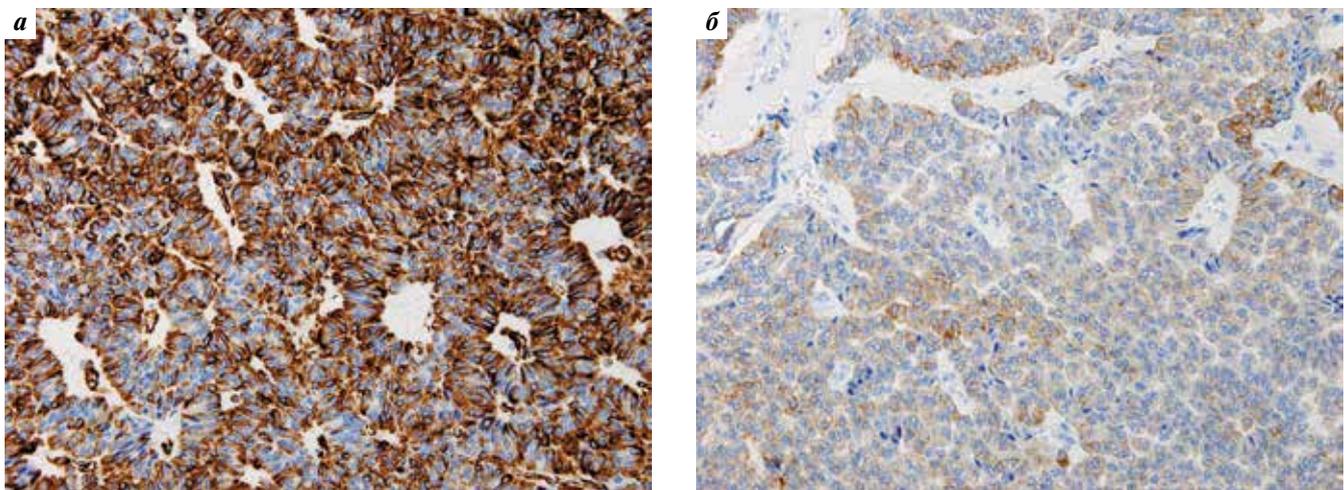


Рис. 2. Иммуногистохимические особенности нейроэндокринных опухолей легкого. Атипичный карциноид (индекс Ki-67 18 %): а – интенсивная цитоплазматическая экспрессия виментина в клетках опухоли; б – слабая цитоплазматическая экспрессия СК18 в клетках опухоли ($\times 400$; ядра клеток докрашены гематоксилином Майера)

Fig. 2. Immunohistochemical features of neuroendocrine tumors of the lung. Atypical carcinoid (Ki-67 index 18 %): a – intense cytoplasmic vimentin expression in tumor cells; б – weak cytoplasmic CK18 expression in tumor cells ($\times 400$; cell nuclei stained with Mayer's hematoxylin)

или фокальной экспрессией цитокератина 18 (рис. 2б). Значительное снижение экспрессии цитокератинов в сочетании с выраженной экспрессией виментина в клетках НЭО может вызывать диагностические сложности в процессе рутинного морфологического исследования этих опухолей. При этом клетки АтК сохраняли диффузную и интенсивную экспрессию основных нейроэндокринных маркеров хромогранина А и синаптофизина.

Различия в частоте выявления экспрессии виментина в категориях ТК и АтК легкого были статистически значимыми: наблюдалось увеличение экспрессии виментина в опухолях промежуточной по сравнению с низкой степенью злокачественности ($\chi^2 = 3,8; p = 0,05$).

Таким образом, при оценке связи клинико-морфологических характеристик пациентов с карциноидами легкого с наличием положительного ИГХ-статуса виментина в опухоли обнаружена достоверная корреляция высокого уровня экспрессии маркера с увеличением степени злокачественности ($p \leq 0,05$). Кроме того, выявлена статистически значимая ассоциация между высоким уровнем экспрессии виментина и увеличением пролиферативной активности клеток опухоли с учетом индекса Ki-67 ($p = 0,008$). Не обнаружено значимых различий при сравнении экспрессии маркера с полом и возрастом пациентов, размером опухоли, наличием ангиоинвазии и нейроинвазии, регионарных и отдаленных метастазов.

Обсуждение

Карциноидные опухоли бронхопальмональной локализации образуют уникальную группу эпителиальных новообразований, на долю которых приходится примерно 2 % среди других типов злокачественных новообразований легкого. Эти опухоли демонстрируют нейроэндокринные характеристики, различное клиническое течение, переменный метастатический потенциал и часто непредсказуемый прогноз заболевания.

Особенности ЭМТ в различных типах эпителиальных НЭО и вовлеченные в данный процесс маркеры остаются малоизученными. Так, V. Fendrich и соавт. и K. Yonetani и соавт. продемонстрировали важную роль данного процесса в развитии НЭО поджелудочной железы и вклад ЭМТ-зависимых маркеров в развитие метастазов и опухолевую прогрессию [14, 15]. J.A. Galván и соавт. показали диагностическую и прогностическую ценность маркеров ЭМТ при НЭО бронхопальмональной локализации [16]. Авторы с помощью

многофакторного анализа продемонстрировали связь ЭМТ-зависимых маркеров с плохим прогнозом течения заболевания, несмотря на другие благоприятные клинико-морфологические характеристики опухоли.

В нашем исследовании проведен анализ экспрессии виментина как ЭМТ-зависимого маркера при карциноидных опухолях легкого и выявлены схожие закономерности. Показаны возможность частичной утраты клетками ТК и АтК эпителиального фенотипа и повышение экспрессии белка, соответствующего мезенхимальному фенотипу. Экспрессия виментина как ЭМТ-зависимого маркера выявлена нами в 26,5 % изученных карциноидов легкого, при этом положительная иммунореактивность наиболее часто (41,2 %) наблюдалась в группе АтК и помогала в дифференциальной диагностике категорий ТК и АтК. Показано, что экспрессия виментина статистически значимо связана с увеличением степени злокачественности ($p \leq 0,05$) и повышением пролиферативной активности клеток опухоли с учетом индекса Ki-67 ($p = 0,008$). Не выявлено достоверной связи экспрессии виментина с вовлечением лимфатических узлов и отдаленным распространением опухоли, а также с другими клинико-морфологическими параметрами при анализе представленной группы пациентов.

Статистически значимое увеличение частоты выявления маркера в категории АтК по сравнению с ТК позволяет рассматривать виментин как возможный прогностический параметр течения заболевания, что особенно важно в группе пациентов с АтК легкого. Однако этот вопрос требует дополнительного исследования с включением большей когорты пациентов. Следует отметить, что определение экспрессии виментина имеет значение и при оценке метастатического потенциала других типов рака легкого [17].

Заключение

Таким образом, виментин можно рассматривать как важный ЭМТ-зависимый фактор и потенциальный прогностический критерий при карциноидных опухолях легкого. ИГХ-экспрессию виментина как маркера ЭМТ следует учитывать в процессе рутинной морфологической диагностики для более точной оценки биологического потенциала НЭО, а также для того чтобы предотвратить ошибки, связанные с неправильной трактовкой гистогенеза опухоли. Молекулярно-биологические проявления ЭМТ в карциноидах легкого и факторы, вовлеченные в данный процесс, требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Travis W.D., Brambilla E., Burke A.P. et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. IARC Press: Lyon, 2015.
2. Rindi G., Klersy C., Inzani F. et al. Grading the neuroendocrine tumors of the lung: an evidence-based proposal. *Endocr Relat Cancer* 2013;21(1):1–16. DOI: 10.1530/ERC-13-0246. PMID: 24344249.

3. Делекторская В.В. Нейроэндокринные опухоли легкого: современная классификация и алгоритм морфологической диагностики. Успехи молекулярной онкологии 2017;4(2):46–58. DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-2-46-58. [Delektorskaya V.V. Neuroendocrine tumors of the lung: the current classification and pathology diagnosis algorithm. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2017;4(2):46–58. (In Russ.)].
4. Davis F.M., Stewart T.A., Thompson E.W., Monteith G.R. Targeting EMT in cancer: opportunities for pharmacological intervention. Trends Pharmacol Sci 2014;35(9):479–88. DOI: 10.1016/j.tips.2014.06.006. PMID: 25042456.
5. Mittal V. Epithelial mesenchymal transition in aggressive lung cancers. Adv Exp Med Biol 2016;890:37–56. DOI: 10.1007/978-3-319-24932-2_3. PMID: 26703798.
6. Zhang Y., Weinberg R.A. Epithelial-to-mesenchymal transition in cancer: complexity and opportunities. Front Med 2018;12(4):361–73 DOI: 10.1007/s11684-018-0656-6. PMID: 30043221.
7. Prieto-García E., Díaz-García C.V., García-Ruiz I., Agulló-Ortuño M.T. Epithelial-to-mesenchymal transition in tumor progression. Med Oncol 2017;34(7):122.
8. Василенко И.В., Кондратьев Р.Б., Кудряшов А.Г. и др. Особенности эпителиально-мезенхимальной трансформации в раках различной локализации и гистологического строения. Клиническая онкология 2012;5(1):163–7. [Vasilenko I.V., Kondratyuk R.B., Kudryashov A.G. et al. The features of epithelial-mesenchymal transition in cancers of various localizations and histological structure. Klinicheskaya onkologiya = Clinical Oncology 2012;5(1):163–7. (In Russ.)].
9. Qureshi R., Arora H., Rizvi M.A. EMT in cervical cancer: its role in tumour progression and response to therapy. Cancer Lett 2015; 356(2 Pt B):321–31. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.09.021. PMID: 25281477.
10. Kidd M.E., Shumaker D.K., Ridge K.M. The role of vimentin intermediate filaments in the progression of lung cancer. Am J Respir Cell Mol Biol 2014;50(1):1–6. DOI: 10.1165/rcmb.2013-0314TR. PMID: 23980547.
11. Du L., Li J., Lei L. et al. High vimentin expression predicts a poor prognosis and progression in colorectal cancer: a study with meta-analysis and TCGA database. Biomed Res Int 2018;2018:6387810. DOI: 10.1155/2018/6387810. PMID: 29955607.
12. Singla M., Kumar A., Bal A. et al. Epithelial to mesenchymal transition induces stem cell like phenotype in renal cell carcinoma cells. Cancer Cell Int 2018;18:57. DOI: 10.1186/s12935-018-0555-6. PMID: 29681769.
13. Satelli A., Li S. Vimentin in cancer and its potential as a molecular target for cancer therapy. Cell Mol Life Sci 2011;68(18):3033–46. DOI: 10.1007/s00018-011-0735-1. PMID: 21637948.
14. Fendrich V., Maschuw K., Waldmann J. et al. Epithelial-mesenchymal transition is a critical step in tumorigenesis of pancreatic neuroendocrine tumors. Cancers (Basel) 2012;4(1):281–94. DOI: 10.3390/cancers4010281. PMID: 24213240.
15. Yonemori K., Kurahara H., Maemura K. et al. Impact of Snail and E-cadherin expression in pancreatic neuroendocrine tumors. Oncol Lett 2017;14(2):1697–702. DOI: 10.3892/ol.2017.6306. PMID: 28789397.
16. Galván J.A., Astudillo A., Vallina A. et al. Prognostic and diagnostic value of epithelial to mesenchymal transition markers in pulmonary neuroendocrine tumors. BMC Cancer 2014;14:855. DOI: 10.1186/1471-2407-14-855. PMID: 25413006.
17. Пономаренко Е.А., Богущ Т.А., Мамичев И.А. и др. Экспрессия виментина – молекулярного маркера метастатического потенциала клеток, в ткани немелкоклеточного рака легкого и рака желудка. Злокачественные опухоли 2017;7(3):89. [Ponomarenko E.A., Bogush T.A., Mamichev I.A. et al. Expression of vimentin – molecular marker of cell metastatic potential in tissues of non-small cell lung cancer and stomach cancer. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2017;7(3):89. (In Russ.)].

Вклад авторов

В.В. Делекторская: разработка дизайна исследования, обзор публикаций, анализ полученных данных, написание текста, рецензирование рукописи;

Г.Ю. Чемерис: сбор клинических данных, проведение иммуногистохимического исследования, анализ полученных данных;

Е.А. Смирнова: сбор клинических данных, статистический анализ.

Authors' contributions

V.V. Delektorskaya: developing the research design, reviewing of publications, analysis of obtained data, article writing, article review;

G.Yu. Chemeris: collecting of clinical data, immunohistochemistry, analysis of obtained data;

E.A. Smirnova: collecting of clinical data, statistical analysis.

ORCID авторов/ORCID of authors

В.В. Делекторская/V.V. Delektorskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4550-2069>

Г.Ю. Чемерис/G.Yu. Chemeris: <https://orcid.org/0000-0002-4550-2069>

Е.А. Смирнова/E.A. Smirnova: <https://orcid.org/0000-0002-3330-337X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 22.07.2018. **Принята к публикации:** 02.11.2018.

Article received: 22.07.2018. **Accepted for publication:** 02.11.2018.