

Прогностическое значение экспрессии маркеров E-кадгерина и TWIST в первичных опухолевых блоках пациентов с меланомой кожи ранних стадий и распространенным раком прямой кишки: влияние на прогноз заболевания и эффективность проводимого лечения

Е.А. Пасечникова^{1,2}, А.Ю. Георгиева², В.Н. Бодня^{1,3}, Д.В. Кадомцев², В.А. Порханов^{1,3},
А.А. Веревкин¹, С.Д. Максименко²

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4;

²ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 14б;

³ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350086 Краснодар, ул. 1 Мая, 167

Контакты: Елизавета Александровна Пасечникова pasechnikovali@rambler.ru

Цель исследования – оценить прогностическую значимость экспрессии маркеров эпителиально-мезенхимального перехода TWIST и E-кадгерина в первичных опухолях у пациентов с меланомой кожи ранних стадий и распространенным раком прямой кишки, выявить связь экспрессии с клинико-морфологическими характеристиками опухоли, риском прогрессирования и ответом на проводимое лечение.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 2 когорт пациентов. Первая когорта включала 101 пациента с меланомой кожи с распространенностью первичной опухоли pT1a–1b. Вторая когорта – 75 пациентов с распространенным раком прямой кишки (T3–4N0–2M0), получивших неoadъювантную химиолучевую терапию. Во всех случаях проводили иммуногистохимическую оценку экспрессии TWIST и E-кадгерина в первичных опухолях. Анализировали связь с прогрессированием заболевания, эффектом терапии и морфологическими характеристиками.

Результаты. У пациентов с меланомой кожи снижение экспрессии E-кадгерина (<80 %) и повышение TWIST (>20 %) ассоциировалось с риском прогрессирования заболевания в течение 5 лет ($p < 0,01$). При раке прямой кишки аналогичные профили экспрессии коррелировали с худшим эффектом от химиолучевой терапии (tumor regression grading: 3–4), низким уровнем патоморфоза, а также со снижением общей и безрецидивной выживаемости ($p < 0,05$). TWIST и E-кадгерин демонстрируют независимую прогностическую значимость при обоих типах опухоли.

Заключение. Изменение экспрессии маркеров TWIST и E-кадгерина в первичных опухолях отражает активацию эпителиально-мезенхимального перехода, ассоциированного с агрессивным клиническим течением, сниженной чувствительностью к терапии и повышенным риском прогрессирования. Эти маркеры могут быть использованы для уточнения стратификации риска и индивидуализации лечебной тактики.

Ключевые слова: меланома кожи, рак прямой кишки, эпителиально-мезенхимальный переход, TWIST, E-кадгерин

Для цитирования: Пасечникова Е.А., Георгиева А.Ю., Бодня В.Н. и др. Прогностическое значение экспрессии маркеров E-кадгерина и TWIST в первичных опухолевых блоках пациентов с меланомой кожи ранних стадий и распространенным раком прямой кишки: влияние на прогноз заболевания и эффективность проводимого лечения. Российский биотерапевтический журнал 2025;24(3):70–82.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-3-70-82>

Prognostic significance of TWIST and E-cadherin expression in primary tumor blocks of patients with early-stage melanoma and locally advanced rectal cancer: impact on disease outcome and therapy effectiveness

Elizaveta A. Pasechnikova^{1,2}, Anastasiia Yu. Georgieva², Vadim N. Bodnya^{1,3}, Dmitry V. Kadomtsev², Vladimir A. Porkhanov^{1,3}, Alexandr A. Verevkin¹, Sofia D. Maksimenko²

¹Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Mitrofana Sedina St., Krasnodar 350063, Russia;

²Clinical Oncology Dispensary № 1, Ministry of Health of the Krasnodar Krai; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

³Research Institute – Ochapovsky Regional Hospital № 1, Ministry of Health of the Krasnodar Krai; 167 1 Maya St., Krasnodar 350086, Russia

Contacts: Elizaveta Aleksandrovna Pasechnikova pasechnikovali@rambler.ru

Aim. To assess the prognostic value of TWIST and E-cadherin expression in primary tumor samples of patients with early-stage cutaneous melanoma and locally advanced rectal cancer. To determine their association with clinicopathological features, risk of progression, and treatment response.

Materials and methods. A retrospective analysis of two patient cohorts was performed. The first cohort included 101 patients with pT1a–1b cutaneous melanoma. The second cohort comprised 75 patients with locally advanced rectal cancer (T2–4N0–2M0) who underwent neoadjuvant chemoradiotherapy. In all cases, immunohistochemical assessment of TWIST and E-cadherin expression in primary tumors was carried out. Associations with disease progression, treatment effectiveness, and histopathological features were analyzed.

Results. In melanoma patients, reduced E-cadherin expression (<80 %) and elevated TWIST expression (>20 %) were significantly associated with 5-year disease progression ($p < 0.01$). In rectal cancer patients, similar expression profiles correlated with poor response to chemoradiotherapy (tumor regression grading: 3–4), low tumor regression grade, and reduced overall and disease-free survival ($p < 0.05$). TWIST and E-cadherin demonstrated independent prognostic significance in both cancer types.

Conclusion. Altered TWIST and E-cadherin expression in primary tumors reflects epithelial – mesenchymal transition activation, associated with aggressive clinical behavior, therapy resistance, and higher risk of disease progression. These markers may be used to refine risk stratification and guide treatment personalization.

Keywords: cutaneous melanoma, rectal cancer, epithelial-mesenchymal transition, TWIST, E-cadherin

For citation: Pasechnikova E.A., Georgieva A.Yu., Bodnya V.N. et al. Prognostic significance of TWIST and E-cadherin expression in primary tumor blocks of patients with early-stage melanoma and locally advanced rectal cancer: impact on disease outcome and therapy effectiveness. Rossijskij bioterapevticeskij zurnal = Russian Journal of Biotherapy 2025;24(3):70–82. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-3-70-82>

Введение

Молекулярное прогрессирование злокачественных опухолей – меланомы кожи и колоректального рака – включает комплекс взаимосвязанных процессов, среди которых ключевую роль играют эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) и ремоделирование опухолевого микроокружения (ОМ). Следует подчеркнуть, что классическое определение ЭМП как утраты эпителиальных признаков и приобретения мезенхимального фенотипа применимо преимущественно к опухолям эпителиального происхождения, в частности к раку прямой кишки (РПК). В отношении меланомы как опухоли нейроэктодермального происхождения корректнее говорить об ЭМП-подобной трансформации – совокупности изменений, морфологически и функционально сходных с ЭМП (например, об утрате экспрессии E-кадгерина, повышении инвазивности, лекарственной устойчивости), но происходящих вне контекста эпителиальной дифференцировки. Таким образом, в на-

стоящем исследовании процессы клеточной дедифференцировки в обеих опухолях рассматриваются в рамках общей концепции опухолевой пластичности и перехода к более агрессивному фенотипу [1–3].

Показано, что ЭМП представляет собой феномен потери опухолевыми клетками эпителиальных признаков (полярности, адгезии, низкой миграции) и приобретения мезенхимальных свойств (подвижности, инвазивности, лекарственной устойчивости) [4, 5]. ЭМП – комплексное явление, отражающее опухолевую пластичность и дедифференцировку и типичное не только для эпителиальных опухолей, но и для опухолей неэпителиального происхождения, в частности меланомы [6]. ОМ играет критическую роль в формировании агрессивного фенотипа злокачественных клеток, модулируя процессы инвазии, устойчивости к терапии и уклонения от иммунного надзора. Элементы ОМ, включая рак-ассоциированные фибробласты, лимфоидные и миелоидные клетки, а также такие факторы, как трансформирующий

фактор роста β (transforming growth factor β , TGF- β) и гипоксия, инициируют активацию ЭМП-программ и поддерживают пластичность опухолевых клеток. В зависимости от гистогенеза опухоли и ее локализации микросреда приобретает специфические черты, определяя направление дедифференцировки [7].

При меланоме, характеризующейся высокой иммунной пластичностью и гетерогенностью, ОМ формирует иммунорезистентный фенотип с преобладанием Т-клеточной дисфункции и гипоксических зон [3, 8]. В отличие от нее при РПК преобладает радиорезистентный и иммуносупрессивный профиль с выраженной активацией ассоциированных с опухолью фибробластов (cancer-associated fibroblasts, CAF) и TGF- β -сигнального пути [9].

Именно синергия ЭМП и ОМ – 2 фундаментальных компонентов фенотипической пластичности – определяет ключевые механизмы прогрессии и терапевтической неудачи [10, 11]. При этом транскрипционные регуляторы TWIST и молекулы клеточной адгезии, такие как Е-кадгерин, являются как маркерами, так и активными участниками этих процессов.

Транскрипционный фактор TWIST индуцирует ЭМП и формирование раковых стволовых клеток, репрессирует Е-кадгерин и активирует инвазию, терапевтическую устойчивость, а также ремоделирование ОМ [1, 12]. Е-кадгерин, напротив, обеспечивает межклеточную адгезию, а его утрата сопровождается переходом к более злокачественным фенотипам [13, 14].

Несмотря на значительное количество научных публикаций, сравнительная оценка TWIST и Е-кадгерина в первичных опухолях с различным гистогенезом остается редкой. Особую ценность представляет изучение этих маркеров именно в первичной опухоли как в исходной точке каскада прогрессии [15].

Цель настоящего исследования – оценить прогностическую значимость экспрессии маркеров ЭМП TWIST и Е-кадгерина в первичных опухолях у пациентов с меланомой кожи ранних стадий и распространенным РПК, выявить связь экспрессии с клинико-морфологическими характеристиками опухоли, риском прогрессирования и ответом на проводимое лечение.

Материалы и методы

Клинические и гистопатологические параметры включенных в исследование пациентов представлены в табл. 1. Анализу подверглись 2 независимые когорты: 101 пациент с меланомой кожи ранних стадий (с распространенностью первичной опухоли до 1 мм по Бреслоу включительно, с изъязвлением либо без такового) и 75 пациентов с местно-распространенным колоректальным раком (II–III стадии, T3–4 и/или

N⁺ по классификации TNM (tumor, nodule, metastasis), получивших неoadьювантную химиолучевую терапию.

Таблица 1. Клинические характеристики включенных пациентов
Table 1. Clinical characteristics of included patients

Параметр Parameter	Меланома кожи (n = 101) Cutaneous melanoma (n = 101)	Рак прямой кишки (n = 75) Rectal cancer (n = 75)
Средний возраст, лет Average age, years	54,3 ± 12,6	61,7 ± 10,4
Женщины/мужчины, абс. Women/men, abs.	58/43	31/44
Распространенность первичной опухоли (Т) абс.: Primary tumor prevalence (T) abs.:	T1a: 47; T1b: 54	TII: 19; TIII: 56
Медиана наблюдения, мес Median follow-up, month	60	30
Высокая экспрессия TWIST, абс. (%) High expression of TWIST, abs. (%)	29 (28,7)	33 (44)
Низкая экспрессия Е-кадгерина, абс. (%) Low expression of E-cadherin, abs. (%)	36 (35,6)	29 (38,7)

По каждой группе пациентов проанализированы клинико-эпидемиологические характеристики (возрастно-половая структура), морфологические и молекулярные признаки опухоли (стадия, уровень инвазии, степень дифференцировки, наличие язвенного компонента, митотический индекс и др.), а также особенности проводимого лечения. Для когорты пациентов с РПК дополнительно учитывали данные об ответе на неoadьювантную терапию, определяемом по системе TRG (tumor regression grade).

В табл. 1 отражены частота и распределение ключевых клинико-патологических характеристик в зависимости от уровня экспрессии TWIST и Е-кадгерина. Статистическую обработку категориальных признаков осуществляли с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера в зависимости от условий применимости. Порог значимости был установлен на уровне $p < 0,05$.

Когорта 1. Меланома кожи ранних стадий

В исследование включен 101 пациент с первичной меланомой кожи, распространенностью первичной

опухоли pT1a–1b, наблюдавшийся и лечившийся в Клинический онкологический диспансер № 1 (Краснодар) в период с 2013 по 2020 г. Критерием включения служило наличие архивных гистологических блоков первичной опухоли с достаточным объемом материала для иммуногистохимического анализа. Средний возраст пациентов составил $58,6 \pm 9,7$ года, соотношение мужчин и женщин – 1:1.

Всем пациентам проводили гистологическую верификацию диагноза и оценку клинико-морфологических параметров: глубину инвазии по Бреслоу и Кларку, наличие изъязвления, митогическую активность. Прогрессирование заболевания оценивали в течение 5 лет наблюдения, включая как местные рецидивы, так и регионарные/отдаленные метастазы.

Парафиновые блоки подвергали стандартной гистологической обработке: фиксации в 10 % нейтральном формалине, проводке, заливке в парафин, нарезке срезов толщиной 4 мкм. Иммуногистохимическое окрашивание проводили на автоматическом стеинере Thermo Scientific Ultra (Thermo Fisher Scientific Inc., США) с использованием следующих антител:

- Е-кадгерина Rabbit Polyclonal (Quartett, Германия) 1:50, буфер ER2;
- TWIST Rabbit Polyclonal (Cell Marque, США) 1:150, буфер ER2.

Система визуализации – UltraVision Quanto Detection System HRP DAB (Thermo Fisher Scientific, Inc., США). Оценку проводили 2 независимых морфолога (слепой анализ) в 3 полях зрения при увеличении 200, 300 и 400 с учетом процента позитивных опухолевых клеток. В каждой пробе оценивали 200–300 клеток.

Пороговые значения экспрессии определены с использованием ROC-анализа:

- Е-кадгерин: низкая экспрессия – $<80\%$, высокая – $\geq 80\%$;
- TWIST: высокая экспрессия – $>20\%$, низкая – $\leq 20\%$.

Когорта 2. Распространенный рак прямой кишки

В исследование вошли 75 пациентов с диагнозом аденокарциномы прямой кишки стадии cT2–T4N0–2M0, получивших неoadъювантную химиолучевую терапию с последующим хирургическим лечением в отделении радиотерапии НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар) в 2020–2023 гг.

Химиолучевую терапию проводили по стандартной схеме: суммарная очаговая доза составляла 44–50 Гр, фракционирование – 2 Гр 5 раз в неделю, на фоне перорального приема капецитабина в дозе 825 мг/м² дважды в сутки. Интервал между завершением терапии и операцией составлял в среднем 6–8 нед. Все пациенты были прооперированы в объеме тотальной

мезоректальной экцизии, что позволило получить радикальные морфологические препараты.

Иммуногистохимическое исследование выполняли на диагностических биоптатах опухоли до начала лечения. Препараты фиксировали в 10 % нейтральном формалине, заливали в парафин, изготавливали срезы толщиной 4–5 мкм. Окрашивание проводили на автоматическом стеинере Ventana BenchMark XT (Ventana Medical Systems Inc., США) с применением:

- Е-кадгерина Rabbit Polyclonal (Quartett, Германия) 1:50, буфер ER2;
- TWIST Rabbit Polyclonal (Cell Marque, США) 1:150, буфер ER2.

Оценку окрашивания проводили 2 морфолога слепым методом. TWIST учитывали как ядерную экспрессию, Е-кадгерин – как мембранную. В каждом случае анализировали не менее 3 полей зрения при увеличении 200, 300 и 400 с подсчетом не менее 200 опухолевых клеток.

Шкала оценки экспрессии:

- TWIST: высокая экспрессия – $\leq 20\%$ опухолевых ядер, слабая/отсутствующая – $\leq 20\%$;
- Е-кадгерин: сохраненная экспрессия – $\geq 80\%$ опухолевых клеток с четким мембранным окрашиванием, сниженная – $< 80\%$.

Эффективность неoadъювантной терапии оценивали по степени лечебного патоморфоза в резецированном материале по классификации Dworak (TRG) [18].

Пациенты были сгруппированы по уровню эффекта:

- группа с выраженным ответом: TRG 0–1 ($n = 32$);
- группа с невыраженным ответом: TRG 2–4 ($n = 43$).

Ассоциации между экспрессией маркеров и TRG оценивали с помощью χ^2 -критерия, а также однофакторного и многофакторного логистического анализа. Дополнительно проводили расчет безрецидивной выживаемости и общей выживаемости методом Каплана–Майера с последующим *log-rank*-тестом. Для оценки статистических различий использовали χ^2 -критерий Пирсона, односторонний анализ ROC-кривых с расчетом AUC (area under curve), логистическую регрессию. Уровень статистической значимости – $p < 0,05$. Все расчеты проводили в среде SPSS Statistics v.26.0 (IBM, США) и GraphPad Prism 9.0 (GraphPad Software, LLC, США). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Для обеих когорт – меланомы кожи и РПК – построены отдельные ROC-кривые, представленные на рис. 1. Это позволило визуализировать различия и подтвердить применимость одного порогового значения маркеров (TWIST $>20\%$, Е-кадгерин $<80\%$) для стратификации риска: TWIST: AUC = 0,748

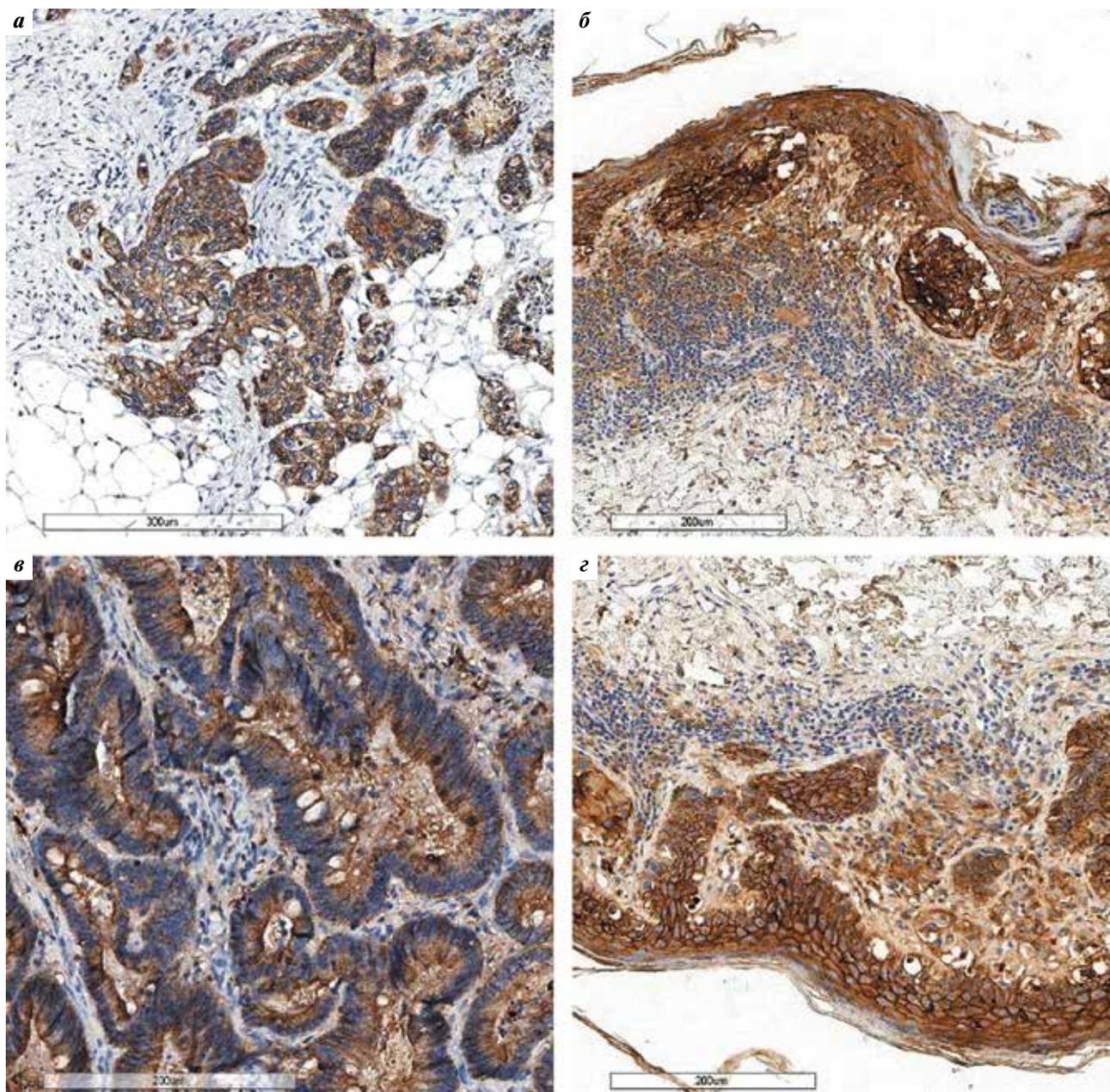


Рис. 1. Уровень экспрессии TWIST: а – высокий – в аденокарциноме прямой кишки, $\times 300$; б – высокий – в меланоме с изъязвлением, $\times 200$; в – низкий – в аденокарциноме прямой кишки, $\times 200$; г – низкий – в меланоме без изъязвления, $\times 200$. Окраска гематоксилином + иммуногистохимическое окрашивание TWIST

Fig. 1. TWIST expression: а – high – in rectal adenocarcinoma, $\times 300$; б – high – in ulcerated melanoma, $\times 200$; в – low – in rectal adenocarcinoma, $\times 200$; г – low – in non-ulcerated melanoma, $\times 200$. Hematoxylin and immunohistochemical staining for TWIST

(95 % доверительный интервал (ДИ) 0,64–0,86),
Е-кадгерин: AUC = 0,771 (95 % ДИ 0,66–0,87).

Иммуногистохимические характеристики экспрессии маркеров

Иммуногистохимическое окрашивание TWIST демонстрировало преимущественно ядерную локализацию сигнала в опухолевых клетках, с переменной интенсивностью (см. рис. 1).

Экспрессия Е-кадгерина была мембранной, четкой у пациентов с благоприятным клиническим течением, с равномерным окрашиванием по периферии опухолевых клеток. При снижении экспрессии наблюдали участки с фрагментарным или полным отсутствием мембранного окрашивания, в отдельных случаях – с цитоплазматической переориентацией сигнала (рис. 2), что коррелировало с признаками дедифференцировки и худшим прогнозом.

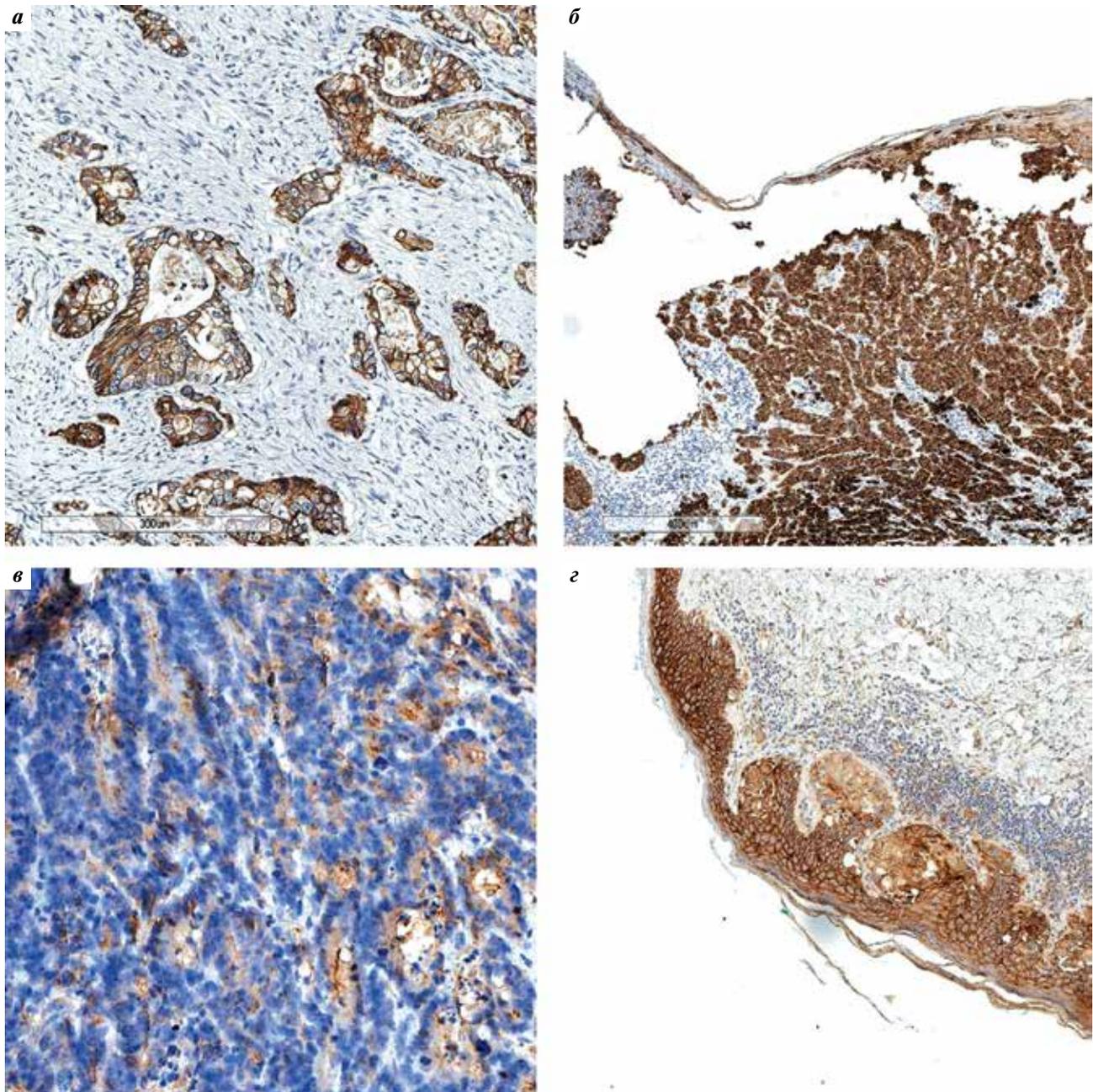


Рис. 2. Уровень экспрессии *E*-кадгерина: а – высокий – в аденокарциноме прямой кишки, $\times 300$; б – высокий – в меланоме с изъязвлением, $\times 400$; в – низкий – в аденокарциноме прямой кишки, $\times 200$; г – низкий – в меланоме без изъязвления, $\times 300$. Окраска гематоксилином + иммуногистохимическое окрашивание *E*-кадгерином

Fig. 2. *E-cadherin* expression: а – high – in rectal adenocarcinoma, $\times 300$; б – high – in ulcerated melanoma, $\times 400$; в – low – in rectal adenocarcinoma, $\times 200$; г – low – in non-ulcerated melanoma, $\times 300$. Hematoxylin and immunohistochemical staining for *E-cadherin*

Полученные паттерны экспрессии визуально подтверждают количественные различия между группами и соответствуют ожидаемым фенотипическим признакам активации ЭМП или ЭМП-подобной программы в зависимости от нозологической формы.

В логистической регрессии (модель с поправкой на пол, возраст, уровень Бреслоу) оба маркера сохра-

няли независимую ассоциацию с прогрессированием (TWIST: отношение шансов 3,91; $p = 0,004$; *E*-кадгерин: отношение шансов 0,26; $p = 0,001$).

Для каждой опухоли построены индивидуальные кривые с расчетом показателя AUC, чувствительности и специфичности. Совмещенное отображение позволяет визуально сравнить дискриминационные характеристики маркеров в разных опухолях (рис. 3).

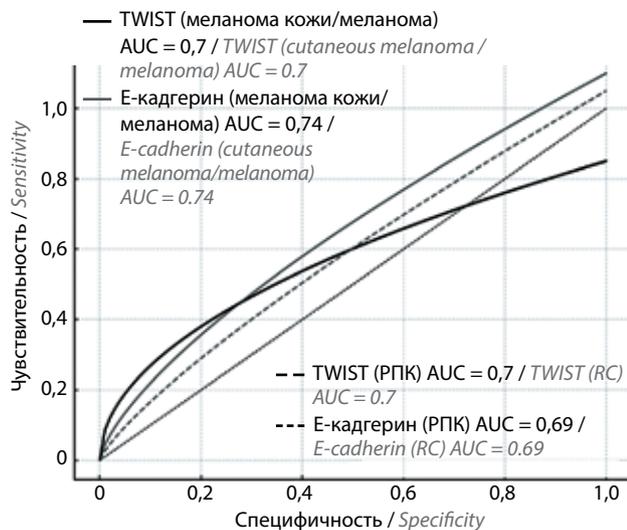


Рис. 3. Кривые receiver operating characteristic для оценки прогностической значимости TWIST и E-кадгерина в 2 когортах: меланома кожи и рак прямой кишки (РПК). AUC – площадь под кривой. Маркеры демонстрируют удовлетворительную дискриминационную способность в обеих когортных группах

Fig. 3. Receiver operating characteristic curves for assessing the prognostic value of TWIST and E-cadherin in two patient cohorts: cutaneous melanoma and rectal cancer (RC). AUC – area under the curve. The markers demonstrate satisfactory discrimination ability in both cohort groups

Когорта 1. Меланома кожи

Из 101 включенного пациента с меланомой кожи ранних стадий у 21 (20,8 %) зафиксировано прогрессирование заболевания в течение 5-летнего периода наблюдения: у 5 пациентов развился регионарный рецидив, у 16 – отдаленные метастазы. Медиана времени до прогрессирования составила 18,4 мес.

Низкую экспрессию E-кадгерина (<80 %), которая была статистически значимо ассоциирована с прогрессированием заболевания ($\chi^2 = 12,04$; $p = 0,0005$), наблюдали у 36 (35,6 %) пациентов. Положительная прогностическая ценность сохраненной экспрессии составила 87,5 %.

Высокая ядерная экспрессия TWIST (>20 %) выявлена у 29 пациентов (28,7 %) и также коррелировала с увеличением риска рецидива или метастазирования ($\chi^2 = 9,31$; $p = 0,0023$). У пациентов с высоким уровнем TWIST медиана времени до прогрессирования составила 13,6 мес, в то время как при низком уровне маркера – более 60 мес ($p < 0,001$). Для оценки прогностической значимости маркеров TWIST и E-кадгерина в отношении риска прогрессирования проведен ROC-анализ (рис. 4).

Оба маркера показали удовлетворительную дискриминационную способность:

- TWIST: AUC = 0,748 (95 % ДИ 0,64–0,86; $p < 0,001$), оптимальный порог – 20 % экспрессирующих клеток (чувствительность – 72 %, специфичность – 69 %);

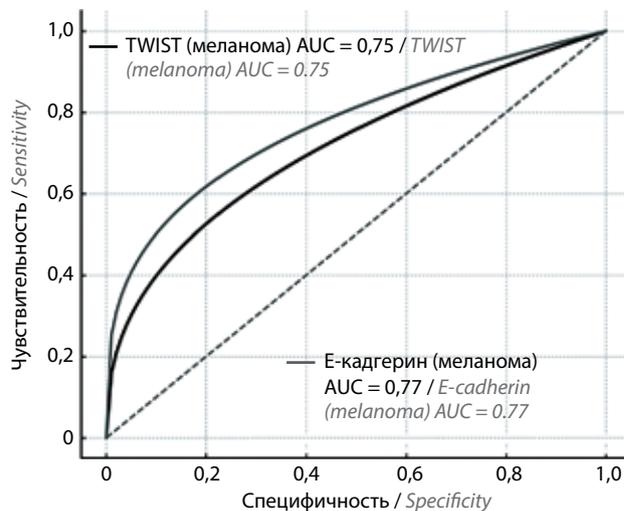


Рис. 4. Кривые receiver operating characteristic для оценки прогностической значимости экспрессии TWIST и E-кадгерина у пациентов с меланомой кожи ранней стадии. AUC – площадь под кривой

Fig. 4. Receiver operating characteristic curves for TWIST and E-cadherin in patients with early-stage cutaneous melanoma. AUC – area under the curve

- E-кадгерин: AUC = 0,771 (95 % ДИ 0,66–0,87; $p < 0,001$), порог <80 % позитивных клеток (чувствительность – 78 %, специфичность – 70 %) [13, 17]. Совместный профиль TWIST↑/E-кадгерин↓ увеличивал AUC до 0,802, что подтверждает комплементарность маркеров [25].

Для оценки влияния экспрессии данных маркеров на прогрессирование у пациентов с меланомой кожи ранних стадий показаны площади под кривыми (AUC) для TWIST (0,748; 95 % ДИ 0,64–0,86) и E-кадгерина (0,771; 95 % ДИ 0,66–0,87). Маркеры продемонстрировали удовлетворительную дискриминационную способность в прогнозировании 5-летнего риска прогрессирования заболевания. Кроме того, экспрессия TWIST и снижение E-кадгерина коррелировали с более низкой безрецидивной выживаемостью:

- TWIST высокий: безрецидивная выживаемость – 41,2 %;
- TWIST низкий: безрецидивная выживаемость – 78,6 % ($\log\text{-rank } p = 0,002$);
- E-кадгерин <80 %: безрецидивная выживаемость – 45,3 % vs 82,4 % при ≥ 80 % ($p = 0,0013$).

Когорта 2. Рак прямой кишки

Среди 75 пациентов с местно-распространенным РПК, получивших неoadъювантную химиолучевую терапию, у 32 (42,7 %) был достигнут выраженный лечебный эффект (TRG 0–1), у 43 (57,3 %) – умеренный или слабый ответ (TRG 2–4).

Высокая экспрессия TWIST выявлена у 33 (44 %) пациентов, сниженная экспрессия E-кадгерина –

у 29 (38,7 %). Оба маркера статистически значимо ассоциировались с недостаточным эффектом терапии:

- TWIST: TRG 2–4 у 28 из 33 пациентов с высокой экспрессией ($\chi^2 = 10,91$; $p = 0,001$);
- E-кадгерин: TRG 2–4 у 25 из 29 пациентов с пониженной экспрессией ($\chi^2 = 7,45$; $p = 0,006$). ROC-анализ показал, что маркеры TWIST и E-кадгерин также позволяют стратифицировать пациентов по вероятности слабого ответа на химиолучевую терапию (TRG 2–4): TWIST: AUC = 0,762 (95 % ДИ 0,67–0,85), порог >20 % ядерной экспрессии: чувствительность – 74 %, специфичность – 66 % [15, 23]; E-кадгерин: AUC = 0,735 (95 % ДИ 0,62–0,84), порог <80 %: чувствительность – 70 %, специфичность – 68 % [25].

При комбинированной модели TWIST↑/E-кадгерин↓ AUC увеличивался до 0,804, что делает ее наиболее надежным прогностическим индикатором [11, 20].

Для наглядной демонстрации прогностической значимости экспрессии TWIST и E-кадгерина у пациентов с местно-распространенным РПК показаны AUC для TWIST (0,762; 95 % ДИ 0,67–0,85) и E-кадгерина (0,735; 95 % ДИ 0,62–0,84) при прогнозировании недостаточного ответа на неoadъювантную химиолучевую терапию (TRG 2–4) (рис. 5).

Комбинированный профиль (TWIST↑/E-кадгерин↓) повышал прогностическую точность до AUC = 0,804. В многофакторной модели риска прогрессирования оба маркера сохраняли независимую прогностическую значимость:

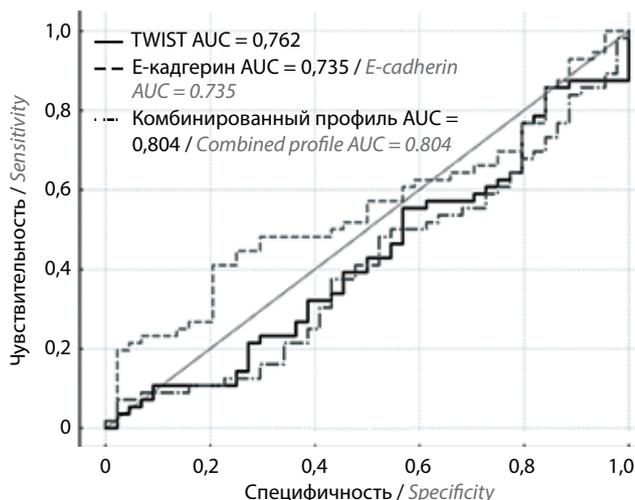


Рис. 5. Кривые receiver operating characteristic для оценки прогностической значимости экспрессии TWIST и E-кадгерина у пациентов с местно-распространенным раком прямой кишки. AUC – площадь под кривой

Fig. 5. Receiver operating characteristic curves for TWIST and E-cadherin expression in patients with locally advanced rectal cancer. AUC – area under the curve

- TWIST: hazard ratio = 2,87 (95 % ДИ 1,41–5,79; $p = 0,003$);
- E-кадгерин: hazard ratio = 0,39 (95 % ДИ 0,20–0,76; $p = 0,006$).

ROC-анализ позволил количественно оценить прогностическую точность каждого из маркеров. Кривые отражают соотношение чувствительности и специфичности при различных пороговых значениях экспрессии, а площадь под кривой служит интегральным показателем качества прогноза. Для обоих маркеров значения AUC >0,7 в обеих когортах подтверждают их надежную дискриминационную способность. Совместная модель, объединяющая TWIST и E-кадгерин, демонстрирует улучшение прогностических характеристик, что подчеркивает комплементарную роль этих маркеров в механизмах опухолевой дедифференцировки.

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают высокую прогностическую значимость маркеров TWIST и E-кадгерина при меланоме кожи и местно-распространенном РПК. При этом необходимо учитывать принципиальные различия в гистогенезе этих опухолей: если для колоректального рака активация ЭМП соответствует классической модели потери эпителиального фенотипа, то в случае меланомы мы имеем дело с ЭМП-подобными процессами, отражающими переход нейроэктодермальных клеток к инвазивному терапевтически устойчивому состоянию. Это методологическое ограничение требует осторожного использования термина «эпителиально-мезенхимальный переход» в контексте меланомы и оправдывает применение обобщающего понятия «фенотипическая пластичность опухолевых клеток» [16, 17].

Патофизиологически ЭМП представляет собой не бинарный процесс, а континуум состояний клеточной пластичности, при котором клетки переходят от эпителиального фенотипа к промежуточным и мезенхимальным программам. Он сопровождается утратой межклеточной адгезии, ремоделированием цитоскелета и экспрессией транскрипционных факторов, таких как TWIST, Snail, ZEB1 [18]. Эти изменения позволяют клеткам не только инвазировать и метастазировать, но и избегать апоптоза, снижать иммуногенность и приобретать устойчивость к действию противоопухолевых агентов [2, 7, 14].

В контексте устойчивости к лечению важнейшую роль играют так называемые раковые стволовые клетки – субпопуляции опухолевых клеток, обладающие свойствами самообновления и фенотипической пластичности. ЭМП активно вовлечен в их индукцию и поддержание, особенно в гипоксическом и иммуносупрессивном ОМ [5, 13, 15]. Именно эта

популяция, как показывают современные исследования, является основным источником рецидивов и метастазов после лечения.

ТWIST – один из центральных медиаторов ЭМП, активно участвует в формировании агрессивного клинического фенотипа. В меланоме его активация связана с инвазией, уклонением от иммунного надзора и резистентностью к ингибиторам контрольных точек [19, 20]. При РПК ТWIST способствует радиорезистентности, снижению эффективности апоптоза и формированию остаточных опухолевых клеток после химиолучевого воздействия [21].

Полученные результаты подтверждают высокую прогностическую значимость ТWIST и Е-кадгерина в разных нозологических группах. Выбор именно этих маркеров обусловлен их двойной ролью – как ключевых медиаторов фенотипической пластичности, так и индикаторов агрессивного течения. В отличие от других транскрипционных факторов ЭМП (например, Snail, ZEB1) и мезенхимальных белков (виментин, N-кадгерин), ТWIST занимает центральное положение в регуляции клеточной дедифференцировки, индуцируя инвазию, стволовость и ремоделирование микроокружения. Е-кадгерин, напротив, служит маркером эпителиального фенотипа, а его утрата прямо отражает запуск переходных программ.

Хотя множество исследований изучает экспрессию ТWIST и Е-кадгерина при меланоме [22, 23] и колоректальном раке [24, 25] по отдельности, сравнительная оценка этих маркеров в первичных опухолях с разным гистогенезом (нейроэктодермальным и эпителиальным) встречается крайне редко. В большинстве работ фокус сделан либо на оценке экспрессии данных маркеров в метастазах, либо на смешанных панелях с большим количеством дополнительных маркеров. Настоящее исследование впервые сопоставляет ТWIST-/Е-кадгерин-профиль именно в первичных опухолях, что важно с точки зрения стратификации риска уже на раннем этапе заболевания.

Полученные результаты следует интерпретировать с учетом роли ОМ как ключевого модулятора экспрессии ТWIST и Е-кадгерина. В случае меланомы активное взаимодействие с иммунной системой, высокая инфильтрация опухоли Т-клетками и выраженная экспрессия PD-L1 формируют условия, при которых ТWIST может способствовать иммунному уклонению, индуцируя Treg-поляризацию и подавляя МНС I-экспрессию. Это объясняет наблюдаемую ассоциацию ТWIST с прогрессированием заболевания даже на ранних стадиях. Потеря Е-кадгерина в этой среде дополнительно нарушает тканевую организацию, облегчая диссеминацию [16, 18].

При РПК, напротив, ОМ характеризуется преобладанием фиброзных компонентов, активацией САФ и гипоксией, индуцирующей экспрессию ТWIST

через TGF- β -сигналинг. Такая среда способствует радиорезистентности и снижению эффективности химиолучевой терапии. Одновременная потеря Е-кадгерина в этом контексте усиливает нарушения межклеточной адгезии, облегчая выживание опухолевых клеток после облучения. Следовательно, комбинация ТWIST \uparrow /Е-кадгерин \downarrow может быть не только маркером пластичности, но и отражением неблагоприятной микроэкологической адаптации опухоли [5, 19].

Особый интерес представляет оценка именно первичной опухоли как «точки входа» в каскад прогрессии. В отличие от метастазов, где формируются вторичные адаптивные сигнатуры, первичная опухоль наиболее точно отражает исходную опухолевую пластичность и взаимодействие с ОМ, влияющее на чувствительность к терапии. Сравнение ТWIST/Е-кадгерина в 2 таких разных биологических контекстах – не просто подтверждение их прогностической значимости, но и попытка выделить универсальные элементы дедифференцировки, релевантные для клинической стратификации [2, 17].

Е-кадгерин, напротив, играет роль «сдерживающего» фактора, обеспечивая межклеточные контакты и ингибируя β -катенин-зависимую транскрипцию. Его потеря – как вследствие эпигенетических изменений, так и транскрипционной репрессии – сопровождается большинством случаев активации ЭМП и напрямую ассоциирована с ухудшением прогноза [10, 18, 25].

Совместная экспрессия ТWIST \uparrow /Е-кадгерин \downarrow , выявленная у значительной части пациентов в обеих группах, демонстрирует наибольшую прогностическую значимость. Такой молекулярный профиль отражает активацию полной ЭМП-программы и может служить критерием стратификации риска прогрессии и нечувствительности к лечению [26].

Полученные результаты позволяют рассматривать ТWIST и Е-кадгерин как потенциальные молекулярные индикаторы агрессивности опухоли и устойчивости к терапии. Однако, несмотря на выраженную ассоциацию с неблагоприятными клиническими исходами, говорить о прямом терапевтическом воздействии на указанные мишени пока преждевременно. Хотя в доклинических моделях показана роль ТWIST в формировании терапевтической резистентности и иммунного уклонения, данные о клинической эффективности его ингибирования крайне ограничены. Аналогично восстановление экспрессии Е-кадгерина в условиях опухолевой среды остается сложной задачей. Профиль ТWIST \uparrow /Е-кадгерин \downarrow может использоваться как критерий для прогностической стратификации и включения пациентов в группы с потенциально высоким риском прогрессии или неэффективности стандартного лечения.

Дальнейшие исследования необходимы для оценки терапевтической значимости этих маркеров и возможности их таргетной модуляции [27].

Таким образом, TWIST и E-кадгерин – не только маркеры прогрессирования, но и потенциальные точки терапевтического воздействия, особенно в сочетании с данными молекулярного профилирования и оценки ОМ [3, 23, 26].

Полученные данные согласуются с рядом ранее опубликованных исследований. Так, продемонстрировано, что высокая экспрессия TWIST при меланоме ассоциирована с инвазивным фенотипом, потерей межклеточных контактов и снижением экспрессии E-кадгерина [5]. В метаанализе Х. Не и соавт. показано, что утрата E-кадгерина у пациентов с меланомой ассоциируется с худшим прогнозом, особенно на ранних стадиях [22].

Аналогичные выводы были сделаны в исследованиях Y. Liu и соавт., а также J.W. Luo и соавт., где экспрессия TWIST и E-кадгерина в опухолях толстой и прямой кишки предсказывала ответ на химиолучевую терапию и вероятность прогрессии [9, 24]. Наши результаты подтверждают эти данные, расширяя их сравнительной оценкой в разных гистогенетических контекстах. Показано также, что TWIST и Slug обладают высокой прогностической ценностью при ректальном раке, особенно в рамках оценки чувствительности к терапии [5, 26, 28–32]. Мы наблюдали сходные значения AUC (0,762 и 0,735), что подтверждает их предиктивный потенциал в когорте РПК.

Так, ОМ представляет собой сложную систему клеточных и внеклеточных компонентов, включающую фибробласты, иммунные клетки, эндотелиальные элементы, внеклеточный матрикс, а также градиенты гипоксии, рН и метаболитов. В условиях меланомы, характеризующейся высокой мутационной нагрузкой и выраженной иммунной инфильтрацией, формируется фенотип «горячей», но функционально истощенной опухоли: ключевыми признаками являются дисфункция цитотоксических Т-клеток, экспрессия иммунных контрольных точек и накопление Treg-популяций [17, 27, 33]. TWIST в данной модели вовлечен в формирование иммунорезистентного фенотипа за счет подавления МНС I, активации PD-L1 и поляризации Treg-клеток, что способствует уклонению от иммунного надзора [16, 17]. Потеря E-кадгерина дополнительно усиливает инвазию и нарушает тканевую архитектуру, способствуя диссеминации опухоли [4, 6, 8].

В случае колоректального рака, особенно местно-распространенных форм, ОМ характеризуется выраженной фиброзной трансформацией с активацией CAF, секрецией TGF- β , интерлейкина-6 и фактора роста эндотелия сосудов, а также сниженной инфильтрацией CD8⁺-Т-клеток [7, 23, 24, 29]. TWIST

активируется под действием TGF- β /SMAD-сигналинга и способствует радиорезистентности путем ингибирования апоптоза и повышения репаративной активности [9, 11]. Снижение экспрессии E-кадгерина при этом ассоциировано с нарушением межклеточной адгезии и активацией β -катенинзависимой транскрипции [2, 4, 31, 32]. Таким образом, микро-среда в обеих опухолях не только поддерживает фенотипическую пластичность, но и формирует предпосылки для устойчивости к терапии, в том числе к иммунотерапии (меланомы) и химиолучевому воздействию (РПК) [14, 16, 28, 33].

Современные представления о пластичности опухолевых клеток предполагают существование не только бинарной модели ЭМП, но и гибридных фенотипов, сочетающих эпителиальные и мезенхимальные признаки [18, 19, 26]. Такие промежуточные состояния играют важную роль в инвазии, метастазировании и уклонении от терапии. Хотя TWIST и E-кадгерин отражают ключевые аспекты этих процессов, они не охватывают все разнообразие регуляторов фенотипической пластичности. В литературе отмечена высокая значимость и других транскрипционных факторов – Snail, Slug, ZEB1, а также мезенхимальных структурных белков, таких как виментин и N-кадгерин, участие которых может варьироваться в зависимости от типа опухоли [16, 20, 21].

Кроме того, связь TWIST с популяцией опухолевых стволовых клеток в нашем исследовании остается опосредованной. Мы не проводили прямой оценки стволовых маркеров, а выводы сделаны на основе известной роли TWIST в индукции свойств самообновления и резистентности, описанных в литературе [12, 27, 32]. Эти ограничения следует учитывать при интерпретации данных.

Сочетание TWIST \uparrow /E-кадгерин \downarrow может быть рассмотрено как потенциальный предиктор недостаточного ответа на терапию, что дает основание для модификации схем лечения: рассмотрения альтернативных режимов, добавления иммунотерапии или таргетных подходов, а также более жесткого наблюдения в послеоперационный период [5, 9, 15, 34].

Хотя полученные нами данные подтверждают схожую прогностическую значимость TWIST и E-кадгерина при меланоме и колоректальном раке, это не обязательно означает тождественность лежащих в основе молекулярных механизмов. Указанные маркеры участвуют в разнообразных сигнальных путях, специфичных для каждой опухоли: например, в меланоме TWIST активируется преимущественно через сигналы гипоксии и MAPK-путь (mitogen-activated protein kinase), в то время как при РПК его экспрессия часто индуцируется TGF- β /SMAD-каскадом [10, 24, 30]. Аналогично утрата E-кадгерина в меланоме может происходить как вследствие мутаций, так и под

действием иммуноиндуцированных механизмов, в то время как при колоректальном раке это чаще связано с эпигенетической репрессией [29].

Таким образом, несмотря на клиническую универсальность профиля TWIST↑/E-кадгерин↓ как маркера агрессивности опухоли, интерпретация этих изменений требует учета биологического контекста каждого новообразования.

Заключение

В проведенном исследовании впервые осуществлена сравнительная характеристика роли маркеров ЭМП TWIST и E-кадгерина в 2 принципиально различных злокачественных новообразованиях — меланоме кожи и РПК, отличающихся по происхождению, морфологии и клиническому течению.

Несмотря на эти различия, в обеих нозологических формах выявлена высокая прогностическая значимость нарушений экспрессии указанных маркеров.

Комбинация высокой экспрессии TWIST и сниженного уровня E-кадгерина ассоциирована:

- с повышенным риском прогрессирования при меланоме кожи ранних стадий;
- недостаточным ответом на химиолучевую терапию (TRG 2–4) при местно-распространенном РПК;
- статистически значимым снижением безрецидивной выживаемости при опухолях с разными молекулярными профилями.

TWIST и E-кадгерин могут рассматриваться как универсальные молекулярные индикаторы дедиффе-

ренцировки и агрессивности опухоли вне зависимости от ее гистогенеза. Их использование в рутинной практике может способствовать улучшению стратификации риска, индивидуализации схем лечения и, потенциально, внедрению таргетных подходов, направленных на ингибирование ЭМП и связанных с ним псевдостоловых состояний.

Таким образом, профиль TWIST↑/E-кадгерин↓ ассоциирован с худшим прогнозом и сниженной чувствительностью к терапии как при меланоме кожи, так и при местно-распространенном РПК. Эти данные подтверждают, что фенотипическая пластичность опухолевых клеток — независимо от гистогенеза — может оказывать сходное влияние на клиническое течение заболевания. Однако сходство прогностической значимости не обязательно отражает идентичность молекулярных механизмов: при меланоме ключевую роль может играть иммунорезистентность и взаимодействие с Т-клеточным звеном, тогда как при РПК — радиорезистентность и активация TGF-β-сигналинга. Тем не менее полученные результаты подчеркивают потенциал маркеров TWIST и E-кадгерина в качестве элементов стратификации риска и возможных кандидатов для последующего функционального изучения. Будущие исследования с включением более широкой панели маркеров и иммунных характеристик, а также функциональные *in vitro*-модели необходимы для оценки терапевтической релевантности этих находок и уточнения роли TWIST/E-кадгерина в формировании терапевтической устойчивости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чмыхало В.К. Взаимодействие каскада ядерного фактора каппа-би и генов — регуляторов эпителиально-мезенхимального перехода. Живые и биокосные системы 2021;(37). DOI: 10.18522/2308-9709-2021-37-3
Chmykhkalo V.K. Interaction of the nuclear factor kappa bi cascade and genes regulating the epithelial-mesenchymal transition. Zhivye y biokosnye sistemy = Living and Biotic Systems 2021;(37). (In Russ.). DOI: 10.18522/2308-9709-2021-37-3
2. Алексинский В.С., Басинский В.А. Анализ взаимосвязи экспрессии молекул клеточной адгезии E-кадгерина и β-катенина с морфологическими параметрами и прогнозом заболевания при меланоме кожи. Журнал Гродненского государственного медицинского университета 2016;3(55):58–61. Aleksinsky V.S., Basinsky V.A. Expression of E-cadherin and β-catenin molecules in skin melanoma: prognostic and morphological relevance. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta = Journal of the Grodno State Medical University 2016;3(55):58–61. (In Russ.).
3. Глянько М.В., Безденежных Н.А., Кудрявец Ю.Й. и др. Оценка наиболее информативных маркеров у больных колоректальным раком путем моделирования прогностической модели для определения вероятности прогрессирования заболевания. Онкологический журнал 2017;11(41):13–20. Glyanko M.V., Bezdniezhnykh N.A., Kudryavets Yu.I. et al. Assessment of the most important marker in patients with colorectal cancer through modeling forecasting models to determine the probability of disease progression. Onkologicheskij zhurnal = Oncological Journal 2017;11(41): 13–20. (In Russ.).
4. Розенфельд И.И., Шестакова В.Г., Нигматуллина Л.И., Камалова Н.Е. Патофизиологическое значение E-кадгерина в развитии злокачественных новообразований. Международный журнал медицины и психологии 2020;3(5):100–6. Rosenfeld I.I., Shestakova V.G., Nigmatullina L.I., Kamalova N.E. Pathophysiological significance of E-cadherin in malignant tumors. Mezhdunarodnyy zhurnal meditsiny i psikhologii = International Journal of Medicine and Psychology 2020;3(5):100–6. (In Russ.).
5. Wang M., Deng C., Yang C. et al. Unraveling temporal and spatial biomarkers of epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer: insights into the crucial role of immunosuppressive cells. J Transl Med 2023;21(1):794. DOI: 10.1186/s12967-023-04600-x

6. Danen E.H., de Vries T.J., Morandini R. et al. E-cadherin expression in human melanoma. *Melanoma Res* 1996;6(2): 127–31. DOI: 10.1097/00008390-199604000-00007
7. Chen Y., Zheng X., Wu C. The role of the tumor microenvironment and treatment strategies in colorectal cancer. *Front Immunol* 2021;12:792691. DOI: 10.3389/fimmu.2021.792691
8. Rodriguez F.J., Lewis-Tuffin L.J., Anastasiadis P.Z. E-cadherin's dark side: possible role in tumor progression. *Biochim Biophys Acta* 2012;1826(1):23–31. DOI: 10.1016/j.bbcan.2012.03.002
9. Liu Y., Chen M., Wu B. TWIST1 promotes colorectal carcinoma stemness and oxaliplatin resistance by activating microfibillar-associated protein 2. *Assay Drug Dev Technol* 2023;21(5): 202–11. DOI: 10.1089/adt.2022.099
10. Oh B.Y., Kim S.Y., Lee Y.S. et al. Twist1-induced epithelial-mesenchymal transition according to microsatellite instability status in colon cancer cells. *Oncotarget* 2016;7(35):57066–76. DOI: 10.18632/oncotarget.10974
11. Kawamoto A., Yokoe T., Tanaka K. et al. Radiation induces epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer cells. *Oncol Rep* 2012;27(1):51–7. DOI: 10.3892/or.2011.1485
12. Zhang H., Steed A., Co M., Chen X. Cancer stem cells, epithelial-mesenchymal transition, ATP and their roles in drug resistance in cancer. *Cancer Drug Resist* 2021;4(3):684–709. DOI: 10.20517/cdr.2021.32
13. Muralee M., Jacob A.T., K C. et al. Survival analysis using neoadjuvant rectal score in locally advanced rectal cancer patients who underwent surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy: an ambispective study. *Cureus* 2025;17(6):e86859. DOI: 10.7759/cureus.86859
14. Azizan S., Cheng K.J., Mejia Mohamed E.H. et al. Insights into the molecular mechanisms and signalling pathways of epithelial to mesenchymal transition (EMT) in colorectal cancer: a systematic review and bioinformatic analysis of gene expression. *Gene* 2024;896:148057. DOI: 10.1016/j.gene.2023.148057
15. Christou N., Perraud A., Blondy S. et al. E-cadherin: a potential biomarker of colorectal cancer prognosis. *Oncol Lett* 2017;13(6):4571–6. DOI: 10.3892/ol.2017.6063
16. Tang Y., Durand S., Dalle S., Caramel J. EMT-inducing transcription factors, drivers of melanoma phenotype switching, and resistance to treatment. *Cancers (Basel)* 2020;12(8):2154. DOI: 10.3390/cancers12082154
17. Vandyck H.H., Hillen L.M., Bosisio F.M. et al. Rethinking the biology of metastatic melanoma: a holistic approach. *Cancer Metastasis Rev* 2021;40(2):603–24. DOI: 10.1007/s10555-021-09960-8
18. Yang J., Antin P., Bex G. et al. Guidelines and definitions for research on epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2020;21(6):341–52. DOI: 10.1038/s41580-020-0237-9
19. Dongre A., Weinberg R.A. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019;20(2):69–84. DOI: 10.1038/s41580-018-0080-4
20. Bhatia S., Monkman J., Toh A.K.L. et al. Targeting epithelial-mesenchymal plasticity in cancer: clinical and preclinical advances in therapy and monitoring. *Biochem J* 2017;474(19):3269–306. DOI: 10.1042/BCJ20160782
21. Zhao Z., Rahman M.A., Chen Z.G., Shin D.M. Multiple biological functions of Twist1 in various cancers. *Oncotarget* 2017;8(12):20380–93. DOI: 10.18632/oncotarget.14608
22. He X., Chen Z., Jia M., Zhao X. Downregulated E-cadherin expression indicates worse prognosis in Asian patients with colorectal cancer: evidence from meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(7):e70858. DOI: 10.1371/journal.pone.0070858
23. Turano M., Vicidomini R., Cammarota F. et al. The epithelial to mesenchymal transition in colorectal cancer progression: the emerging role of succinate dehydrogenase alterations and succinate accumulation. *Biomedicines* 2023;11(5):1428. DOI: 10.3390/biomedicines11051428
24. Luo J.W., Wang C.M., Su J.W. et al. CUL4B increases platinum-based drug resistance in colorectal cancer through EMT: A study in its mechanism. *J Cell Mol Med* 2022;26(23):5767–78. DOI: 10.1111/jcmm.17585
25. Fischer K.R., Durrans A., Lee S. et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is not required for lung metastasis but contributes to chemoresistance. *Nature* 2015;527(7579):472–6. DOI: 10.1038/nature15748
26. Tsai J.H., Yang J. Epithelial-mesenchymal plasticity in carcinoma metastasis. *Genes Dev* 2013;27(20):2192–206. DOI: 10.1101/gad.225334.113
27. Zheng X., Dai F., Feng L. et al. Communication between epithelial-mesenchymal plasticity and cancer stem cells: new insights into cancer progression. *Front Oncol* 2021;11:617597. DOI: 10.3389/fonc.2021.617597
28. Song Y., Deng Z., Sun H. et al. Predicting tumor repopulation through the gene panel derived from radiation resistant colorectal cancer cells. *J Transl Med* 2023;21(1):390. DOI: 10.1186/s12967-023-04260-x
29. Yu W., Yang L., Li T., Zhang Y. Cadherin signaling in cancer: its functions and role as a therapeutic target. *Front Oncol* 2019;9:989. DOI: 10.3389/fonc.2019.00989
30. Lu J., Kornmann M., Traub B. Role of epithelial to mesenchymal transition in colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2023;24(19):14815. DOI: 10.3390/ijms241914815
31. Vermani L., Kumar R., Kannan R.R. et al. Expression pattern of ALDH1, E-cadherin, Vimentin and Twist in early and late onset sporadic colorectal cancer. *Biomark Med* 2020;14(14):1371–82. DOI: 10.2217/bmm-2020-0206
32. Fontana F., Sommariva M., Anselmi M. et al. Differentiation states of phenotypic transition of melanoma cells are revealed by 3D cell cultures. *Cells* 2024;13(2):181. DOI: 10.3390/cells13020181
33. Mirea M.A., Eckensperger S., Hengstschläger M., Mikula M. Insights into differentiation of melanocytes from human stem cells and their relevance for melanoma treatment. *Cancers (Basel)* 2020;12(9):2508. DOI: 10.3390/cancers12092508
34. Al Khatib A.M., Mărgăritescu C., Taiseanu O. et al. Immunoeexpression of E-cadherin, Snail and Twist in colonic adenocarcinomas. *Rom J Morphol Embryol* 2019;60(2):531–6. PMID: 31658326

Вклад авторов

Е.А. Пасечникова, А.Ю. Георгиева: разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка и редактирование текста, проведение статистического анализа;
В.Н. Бодня, Д.В. Кадомцев: проведение статистического анализа, редактирование статьи;
В.А. Порханов: подготовка и редактирование статьи;
А.А. Веревкин, С.Д. Максименко: гистологическая верификация диагноза, оценка клинико-морфологических данных, иммуногистохимическое исследование, редактирование статьи.

Author's contributions

E.A. Pasechnikova, A.Yu. Georgieva: concept and design, acquisition, analysis and interpretation of data, manuscript drafting and revising, statistical analysis;
V.N. Bodnya, D.V. Kadomtsev: conducting statistical analysis, editing the article;
V.A. Porkhanov: preparation and editing of the article;
A.A. Verevkin, S.D. Maksimenko: histological verification of the diagnosis, assessment of clinical and morphological data, immunohistochemical examination, editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Пасечникова / E.A. Pasechnikova: <https://orcid.org/0000-0001-7337-4618>
А.Ю. Георгиева / A.Yu. Georgieva: <https://orcid.org/0000-0001-5166-047X>
В.Н. Бодня / V.N. Bodnya: <https://orcid.org/0000-0003-3169-9558>
Д.В. Кадомцев / D.V. Kadomtsev: <https://orcid.org/0000-0001-9610-5525>
В.А. Порханов / V.A. Porkhanov: <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>
А.А. Веревкин / A.A. Verevkin: <https://orcid.org/0000-0002-4159-2618>
С.Д. Максименко / S.D. Maksimenko: <https://orcid.org/0000-0003-2515-9125>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов правил биоэтики. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, протоколы №1/10, 2/10 от 05.10.2020. Все пациенты подписали информированное согласие на использование образцов в исследовательских целях.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the Ethics Committee of the Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, protocols No. 1/10, 2/10 dated 05.10.2020. All patients signed informed consent for the use of samples for research purposes.

Статья поступила: 24.06.2025. Принята к публикации: 18.08.2025. Опубликовано онлайн: 25.09.2025.

Article submitted: 24.06.2025. Accepted for publication: 18.08.2025. Published online: 25.09.2025.