

Для цитирования: Завьялова М.В., Кузнецов Г.А., Григорьева Е.С., Таширева Л.А., Завьялов А.В., Попова В.Е., Алифанов В.В., Пудова Е.С., Перельмутер В.М. Особенности экспрессии субъединиц интегринов  $\alpha V$  и  $\beta 3$  в первичной опухоли при прогрессировании рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(6): 82–90. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-82-90

For citation: Zavyalova M.V., Kuznetsov G.A., Grigoryeva E.S., Tashireva L.A., Zavyalov A.V., Popova V.E., Alifanov V.V., Pudova E.S., Perelmutter V.M. Expression of  $\alpha V$  and  $\beta 3$  integrins in primary breast tumors during cancer progression. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(6): 82–90. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-82-90

## ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ СУБЪЕДИНИЦ ИНТЕГРИНОВ $\alpha V$ и $\beta 3$ В ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.В. Завьялова<sup>1,2</sup>, Г.А. Кузнецов<sup>2</sup>, Е.С. Григорьева<sup>1</sup>, Л.А. Таширева<sup>1</sup>,  
А.В. Завьялов<sup>2</sup>, В.Е. Попова<sup>2</sup>, В.В. Алифанов<sup>1</sup>, Е.С. Пудова<sup>1,2</sup>,  
В.М. Перельмутер<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук  
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

### Аннотация

Причиной смерти от рака молочной железы нередко являются метастазы в отдаленные органы. Механизм подобного метастазирования может быть связан с aberrантной экспрессией субъединиц интегринов  $\alpha v$  и  $\beta 3$  в клетках первичной опухоли. **Цель исследования** – оценка наличия и локализации экспрессии субъединиц интегринов  $\alpha v$  и  $\beta 3$  в клетках первичной опухоли при раке молочной железы. **Материал и методы.** Исследовались биоптаты первичного опухолевого узла. В исследование включено 49 женщин в возрасте 50,0 [43,0; 60,0] лет с инвазивным протоковым раком молочной железы T1–4N0–3M0. Для оценки экспрессии маркеров Estrogen receptor, Progesteron receptor, c-erbB-2 (Her2/neu), Ki67, CD51 (интегрин  $\alpha V$ ), CD61 (интегрин  $\beta 3$ ) применялся метод иммуногистохимии. **Результаты.** Изучались особенности экспрессии интегрин  $\alpha V$  (CD51) и интегрин  $\beta 3$  (CD61) в зависимости от основных клинических параметров. Критерий T4 и наличие метастатического поражения региональных лимфоузлов оказались ассоциированными с наличием в цитоплазме клеток первичной опухоли экспрессии субъединицы интегрин  $\alpha V$ . Критерий N3 был ассоциирован с наличием экспрессии в цитоплазме клеток первичной опухоли субъединицы интегрин  $\beta 3$ . В случаях с наличием и отсутствием гематогенных метастазов позитивная цитоплазматическая экспрессия субъединицы интегрин  $\beta 3$  обнаруживалась с приблизительно одинаковой частотой. **Заключение.** Критерий T4 и наличие метастатического поражения региональных лимфоузлов ассоциированы с экспрессией в цитоплазме клеток первичной опухоли субъединицы интегрин  $\alpha V$ . Критерий N3 ассоциирован с экспрессией в цитоплазме клеток первичной опухоли субъединицы интегрин  $\beta 3$ .

**Ключевые слова:** рак молочной железы, субъединица интегрин  $\alpha V$ , субъединица интегрин  $\beta 3$ , прогрессирование, лимфогенные метастазы, отдаленные метастазы.

## EXPRESSION OF $\alpha$ V AND $\beta$ 3 INTEGRINS IN PRIMARY BREAST TUMORS DURING CANCER PROGRESSION

M.V. Zavyalova<sup>1,2</sup>, G.A. Kuznetsov<sup>2</sup>, E.S. Grigoryeva<sup>1</sup>, L.A. Tashireva<sup>1</sup>,  
A.V. Zavyalov<sup>2</sup>, V.E. Popova<sup>2</sup>, V.V. Alifanov<sup>1</sup>, E.S. Pudova<sup>1,2</sup>, V.M. Perelmuter<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences  
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

<sup>2</sup>Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia  
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

### Abstract

Distant metastasis is the leading cause of death from breast cancer. The mechanism of metastasis may be associated with aberrant expression of  $\alpha$ v and  $\beta$ 3 integrin subunits in primary tumor cells. **Purpose of the study:** to evaluate the presence and localization of the expression of  $\alpha$ v and  $\beta$ 3 integrin subunits in primary breast cancer cells. **Material and Methods.** The study included 49 women with T1–4N0–3M0 invasive ductal breast carcinoma. The median age of the patients was 50 years (range: 43 to 60 years). Biopsy samples of the primary tumor were examined. The expression of estrogen and progesterone receptors, c-erbB-2 (Her2/neu), Ki67, CD51 (integrin  $\alpha$ V), CD61 (integrin  $\beta$ 3) were assessed using immunohistochemistry. **Results.** The expression of  $\alpha$ V integrin (CD51) and  $\beta$ 3 integrin (CD61) was studied in relation to key clinical parameters. The T4 criterion and the presence of regional lymph node metastasis were associated with the expression of  $\alpha$ V integrin in the cytoplasm of primary tumor cells. The N3 criterion was associated with the presence of the expression of  $\beta$ 3 integrin in the cytoplasm of primary tumor cells. The frequency of positive cytoplasmic expression of  $\beta$ 3 integrin subunit was approximately the same in cases with and without hematogenous metastases. **Conclusion.** The T4 criterion and the presence of regional lymph node metastasis are associated with the expression of  $\alpha$ V integrin subunit in the cytoplasm of primary tumor cells. The N3 criterion is associated with the expression of  $\beta$ 3 integrin subunit in the cytoplasm of primary tumor cells.

**Key words:** breast cancer, integrin  $\alpha$ V subunit, integrin  $\beta$ 3 subunit, cancer progression, lymph node metastases, distant metastases.

### Актуальность

Рак молочной железы (РМЖ) является самой частой причиной онкологической смертности у женщин [1]. Летальные исходы чаще возникают в результате метастатического поражения отдаленных органов. Выявление ключевых механизмов метастазирования может послужить основой для разработки новых препаратов для таргетной терапии рака молочной железы.

В настоящее время в качестве участника метастатического процесса рассматривают интегрин  $\alpha$ v $\beta$ 3 [2]. Интегрин  $\alpha$ v $\beta$ 3 является гетеродимером и, соответственно, состоит из субъединицы  $\alpha$ v и субъединицы  $\beta$ 3. Субъединицы имеют внутриклеточный цитоплазматический домен, трансмембранный участок и внеклеточный свободный N-конец [3]. В литературе имеются данные об экспрессии интегрин  $\alpha$ v $\beta$ 3 на поверхности стволовых клеток при многих злокачественных новообразованиях. Экспрессия данного интегрин ассоциируется со склонностью к метастазированию солидных опухолей [4–6]. Считается, что инициация метастатического процесса при РМЖ может быть обусловлена взаимодействием интегрин  $\alpha$ v $\beta$ 3 с aberrантно экспрессируемым опухолевыми клетками лигандом – теназином С [7, 8]. Таким образом, оценка экспрессии субъединицы интегрин  $\alpha$ v и субъединицы интегрин  $\beta$ 3 в клетках первичной опухоли при

раке молочной железы может быть полезной для изучения механизмов метастазирования.

**Цель исследования** – оценка наличия и локализации экспрессии субъединиц интегров  $\alpha$ v и  $\beta$ 3 в клетках первичной опухоли при раке молочной железы.

### Материал и методы

Все этапы исследования соответствовали законодательству Российской Федерации и нормативным документам исследовательских организаций. Исследовались биоптаты от 49 женщин, больных раком молочной железы T1–4N0–3M0. Возраст больных, которые получали лечение в период с 2013 по 2020 г. в условиях НИИ онкологии Томского НИМЦ, составил 50,0 [43,0; 60,0] лет. Выполненная операция соответствовала резекции молочной железы с подмышечной лимфаденэктомией или радикальной мастэктомии. По показаниям пациенткам назначалась адъювантная лучевая терапия, химиотерапия или гормонотерапия. Биоптаты были представлены тканью первичной опухоли. Стадирование опухолевого процесса выполнялось на основании TNM-8 классификации Союза по международному противораковому контролю и классификации ВОЗ 2019 г.

Для гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследования использовали стан-

дартную методику. Изучались только случаи с инвазивной протоковой карциномой молочной железы. Для оценки степени злокачественности применялась модифицированная схема Scarff-Bloom-Richardson. Использовались антитела Estrogen receptor (клон 1D5, Dako), Progesteron receptor (клон PgR636, Dako), c-erB-2 (Her2/neu) (Polyclonal Rabbit, Dako), Ki67 (клон SP6, Cell Marque), CD51 (интегрин  $\alpha$ V, поликлональные, Invitrogen, разведение 1:600), CD61 (интегрин  $\beta$ 3, клон JE22-64, Invitrogen, разведение 1:100).

Молекулярно-биологические подтипы РМЖ определялись согласно экспрессии рецепторов к эстрогену, прогестерону, HER2, Ki67. Выделяли люминальный А, люминальный В HER2 отрицательный, люминальный В HER2 положительный, HER2 положительный (не люминальный) и базальноподобный (тройной негативный) молекулярно-биологические подтипы новообразования. Больные были разделены на две группы – с наличием или отсутствием метастазов в региональных лимфоузлах (табл. 1). Наличие гематогенных метастазов устанавливали в течение 3 лет динамического наблюдения на основании данных УЗИ, КТ, МРТ. Клинико-морфологические параметры в зависимости от гематогенного метастазирования приведены в табл. 2.

В цитоплазме и на мембране клеток первичной опухоли оценивали наличие экспрессии субъедини-

цы интегрина  $\alpha$ V и субъединицы интегрина  $\beta$ 3. Для каждой из изучаемых субъединиц выделяли локализацию в цитоплазме или сочетание локализации в цитоплазме и на мембране опухолевых клеток (рис. 1).

Для статистической обработки использовался пакет программ STATISTICA 10.0. Критерий Шапиро–Вилка применяли для проверки нормальности распределения показателей. Частоту признаков сравнивали с помощью t-теста. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

Результаты

Частота случаев с наличием в цитоплазме клеток первичной опухоли экспрессии субъединицы интегрина  $\alpha$ V не различалась в зависимости от возраста и состояния менструальной функции женщин. В случаях с Т4 чаще выявлялась позитивная экспрессия субъединицы интегрина  $\alpha$ V в цитоплазме опухолевых клеток. Опухоли без такой экспрессии обнаруживались реже.

Установлена связь экспрессии субъединицы интегрина  $\alpha$ V в цитоплазме опухолевых клеток с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов. Она выявлялась чаще при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах. У больных с N3 позитивная экспрессия субъединицы интегрина  $\alpha$ V в цитоплазме клеток первичной опухоли обнаруживалась в 31 %, в то время как отсутствие

Таблица 1/Table 1

Характеристика исследуемых групп больных в зависимости от наличия лимфогенного метастазирования

Characteristics of the groups of patients depending on the presence of lymph node metastasis

Параметр/Parameter	Лимфогенные метастазы/ Lymph node metastases		p
	Нет/No (n=21)	Есть/Yes (n=28)	
Возраст/Age, Ме [Q1; Q3]	51,0 [40,0; 60,0]	50,0 [45,0; 60,0]	0,461
Состояние менструальной функции/Menstrual status			
Сохранена/Saved	10 (48 %)	14 (50 %)	0,445
Менопауза/Menopause	11 (52 %)	14 (50 %)	0,445
Характеристика первичного опухолевого узла/Characteristics of the primary tumor			
T1	5 (24 %)	7 (25 %)	0,468
T2	14 (66 %)	9 (32 %)	0,009
T3	1 (5 %)	3 (11 %)	0,227
T4	1 (5 %)	9 (32 %)	0,010
Степень злокачественности/Grade of malignancy			
G1	–	2 (7 %)	0,108
G2	19 (9 %)	26 (93 %)	0,001
G3	2 (10 %)	–	0,087
Молекулярно-генетический тип/Molecular genetic type			
Люминальный А/Luminal A	4 (19 %)	5 (18 %)	0,464
Люминальный В HER2 отрицательный/Luminal B HER2 negative	11 (53 %)	13 (46 %)	0,314
Люминальный В HER2 положительный/Luminal B HER2 positive	3 (14 %)	4 (14 %)	0,500
HER2 положительный (не люминальный)/HER2 positive (non-luminal)	3 (14 %)	3 (11 %)	0,376
Базальноподобный (тройной негативный)/Basal-like (triple negative)	–	3 (11 %)	0,116

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.



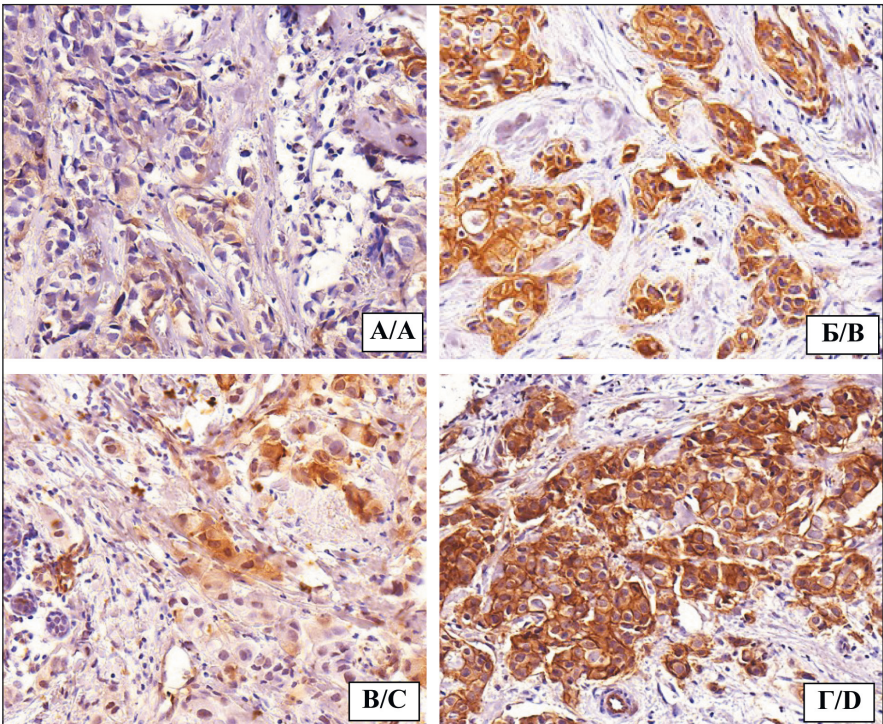


Рис. 1. Микрофото. Экспрессия субъединиц интегринов в первичной опухоли: А – цитоплазматическая экспрессия субъединицы интегринa αV (CD51); Б – цитоплазматическая/ мембранная колокализация экспрессии субъединицы интегринa αV (CD51); В – цитоплазматическая экспрессия субъединицы интегринa β3 (CD61); Г – цитоплазматическая/ мембранная колокализация экспрессии субъединицы интегринa β3 (CD61); ×400. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Microphoto. Expression of integrin subunits in the primary tumor: A – cytoplasmic expression of the integrin subunit αV (CD51); B – cytoplasmic/membranous colocalization of the integrin subunit αV (CD51) expression; C – cytoplasmic expression of the integrin subunit β3 (CD61); D – cytoplasmic/membranous colocalization of the integrin subunit β3 (CD61) expression; ×400. Note: created by the authors

Таблица 2/Table 2

Характеристика исследуемых групп больных в зависимости от возникшего в процессе динамического наблюдения отдаленного метастазирования

Characteristics of the groups of patients depending on the distant metastasis during follow-up

Параметр/Parameter	Отдаленные метастазы/ Distant metastases		p
	Нет/No (n=18)	Есть/Yes (n=31)	
Возраст/Age, Ме [Q1; Q3]	49,0 [45,0; 53,0]	51,0 [42,0; 61,0]	0,662
Состояние менструальной функции/Menstrual status			
Сохранена/Saved	18 (56 %)	14 (45 %)	0,229
Менопауза/Menopause	8 (44 %)	17 (55 %)	0,229
Характеристика первичного опухолевого узла/Characteristics of the primary tumor			
T1	5 (28 %)	7 (23 %)	0,348
T2	7 (39 %)	16 (52 %)	0,189
T3	2 (11 %)	2 (6 %)	0,265
T4	4 (22 %)	6 (19 %)	0,400
Степень злокачественности/Grade of malignancy			
G1	1 (6 %)	1 (3 %)	0,609
G2	17 (94 %)	28 (91 %)	0,353
G3	–	2 (6 %)	0,145
Молекулярно-генетический тип/Molecular genetic type			
Люминальный A/Luminal A	4 (22 %)	5 (16 %)	0,299
Люминальный B HER2 отрицательный/Luminal B HER2 negative	8 (45 %)	16 (52 %)	0,318
Люминальный B HER2 положительный/Luminal B HER2 positive	2 (11 %)	5 (16 %)	0,314
HER2 положительный (не люминальный)/HER2 positive (non-luminal)	4 (22 %)	2 (6 %)	0,095
Базальноподобный (тройной негативный)/Basal-like (triple negative)	–	3 (10 %)	0,165
Критерий N/N criterion	N0	8 (44 %)	13 (42 %)
	N+	10 (56 %)	18 (58 %)
	N1	5 (28 %)	12 (39 %)
	N2	1 (6 %)	2 (6 %)
	N3	4 (22 %)	4 (13 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 3/Table 3

**Особенности цитоплазматической экспрессии субъединицы интегрина αV  
в зависимости от клинико-морфологических параметров РМЖ**  
**Features of cytoplasmic expression of integrin αV subunits depending  
on clinical and morphological parameters of breast cancer**

Параметр/Parameter	Цитоплазматическая экспрессия субъединицы интегрина αV/ Cytoplasmic expression of integrin αV subunits		p
	Нет/No (n=33)	Есть/Yes (n=16)	
Возраст/Age, Ме [Q1; Q3]	51,0 [39,0; 60,0]	50,0 [46,0; 54,5]	0,678
Состояние менструальной функции/Menstrual status			
Сохранена/Saved	16 (48 %)	8 (50 %)	0,448
Менопауза/Menopause	17 (52 %)	8 (50 %)	0,448
Характеристика первичного опухолевого узла/Characteristics of the primary tumor			
T1	7 (21 %)	5 (31 %)	0,222
T2	21 (64 %)	2 (12,5 %)	0,001
T3	2 (6 %)	2 (12,5 %)	0,233
T4	3 (9 %)	7 (44 %)	0,002
Степень злокачественности/Grade of malignancy			
G1	–	2 (12,5 %)	0,021
G2	31 (94 %)	14 (87,5 %)	0,202
G3	2 (6 %)	–	0,159
Молекулярно-генетический тип/Molecular genetic type			
Люминальный A/Luminal A	4 (12 %)	5 (31 %)	0,106
Люминальный B HER2 отрицательный/Luminal B HER2 negative	19 (58 %)	5 (31 %)	0,076
Люминальный B HER2 положительный/Luminal B HER2 positive	4 (12 %)	3 (19,5 %)	0,258
HER2 положительный (не люминальный)/HER2 positive (non-luminal)	4 (12 %)	2 (12,5 %)	0,480
Базальноподобный (тройной негативный)/Basal-like (triple negative)	2 (6 %)	1 (6 %)	0,500
Критерий N/N criterion	N0	17 (51,5 %)	0,042
	N+	16 (48 %)	0,037
	N1	11 (33,5 %)	0,365
	N2	2 (6 %)	0,500
	N3	3 (9 %)	0,025
Гематогенные метастазы/Hematogenous metastases	24 (73 %)	7 (44 %)	0,024

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

подобной экспрессии выявлялось в 9 % случаев (p=0,025). Позитивная экспрессия субъединицы интегрина αV в цитоплазме опухолевых клеток при возникновении гематогенных метастазов выявлялась в 44 %, а при их отсутствии – в 73 % случаев (p=0,024) (табл. 3).

Сочетание экспрессии субъединицы интегрина αV в цитоплазме и на мембране клеток первичной опухоли также оказалось связанным с параметрами первичной опухоли. У женщин с T4 в ткани новообразования чаще присутствовало сочетание позитивной экспрессии субъединицы интегрина αV на мембране и в цитоплазме опухолевых клеток (табл. 4).

У больных с N3 чаще обнаруживалась позитивная экспрессия субъединицы интегрина β3 в цитоплазме клеток первичной опухоли, в сравнении со случаями, когда подобная экспрессия отсутствова-

ла – в 33,4 и 11 % случаев соответственно (p=0,037) (табл. 5). У больных с наличием и отсутствием гематогенных метастазов позитивная цитоплазматическая экспрессия интегрина β3 обнаруживалась с приблизительно одинаковой частотой. Гематогенные метастазы не были ассоциированы с любой локализацией экспрессии субъединицы интегрина β3.

**Обсуждение**

Известно, что интегрин αvβ3 участвует в перепрограммировании опухолевых клеток при раке молочной железы, наделяя их стволовыми свойствами [7]. Субъединица интегрина αV участвует в механизмах, обеспечивающих возможность опухолевых клеток существовать независимо от субстрата, что обеспечивает процесс метастазирования [2, 9]. По результатам нашего исследо-

Таблица 4/Table 4

**Особенности цитоплазматической/мембранной колокализации экспрессии субъединицы интегрин  $\alpha V$  в зависимости от клинико-морфологических параметров рака молочной железы**

**Features of cytoplasmic/membrane colocalization of integrin  $\alpha V$  subunits expression depending on clinical and morphological parameters of breast cancer**

Параметр/Parameter	Цитоплазматическая/мембранная колокализация экспрессии субъединицы интегрин $\alpha V$ /Cytoplasmic/membrane colocalization of integrin $\alpha V$ subunits expression		p
	Нет/No (n=42)	Есть/Yes (n=7)	
Возраст/Age, Me [Q1; Q3]	50,0 [40,0; 60,0]	51,0 [46,0; 56,0]	0,667
Состояние менструальной функции/Menstrual status			
Сохранена/Saved	15 (36 %)	3 (43 %)	0,361
Менопауза/Menopause	27 (64 %)	4 (57 %)	0,361
Характеристика первичного опухолевого узла/Characteristics of the primary tumor			
T1	10 (24 %)	2 (28,25 %)	0,410
T2	22 (52 %)	1 (14,5 %)	0,031
T3	4 (10 %)	–	0,190
T4	6 (14 %)	4 (56,25 %)	0,005
Степень злокачественности/Grade of malignancy			
G1	1 (2 %)	1 (14,5 %)	0,120
G2	39 (94 %)	6 (85,5 %)	0,396
G3	2 (4 %)	–	0,295
Молекулярно-генетический тип/Molecular genetic type			
Люминальный A/Luminal A	7 (17 %)	2 (28,25 %)	0,244
Люминальный B HER2 отрицательный/ Luminal B HER2 negative	23 (55 %)	1 (14,5 %)	0,022
Люминальный B HER2 положительный/ Luminal B HER2 positive	5 (12 %)	2 (28,25 %)	0,131
HER2 положительный (не люминальный)/ HER2 positive (non-luminal)	5 (12 %)	1 (14,5 %)	0,441
Базальноподобный (тройной негативный)/ Basal-like (triple negative)	2 (4 %)	1 (14,5 %)	0,139
Критерий N/N criterion	N0	19 (45 %)	2 (28,5 %)
	N+	23 (55 %)	5 (71 %)
	N1	15 (36 %)	2 (28,5 %)
	N2	2 (5 %)	1 (14,5 %)
	N3	6 (14 %)	2 (28,5 %)
Гематогенные метастазы/Hematogenous metastases	27 (64 %)	4 (57 %)	0,361

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

вания критерий T4 и наличие метастатического поражения региональных лимфоузлов оказались ассоциированными с позитивной экспрессией субъединицы интегрин  $\alpha V$ . Критерий N3 был ассоциирован с наличием в цитоплазме клеток первичной опухоли экспрессии субъединицы интегрин  $\beta 3$ . Связь экспрессии гетеродимера  $\alpha V\beta 3$  с лимфогенным метастазированием при раке молочной железы, по-видимому, не случайна. Подобного рода ассоциацию обнаруживали при поражении злокачественными опухолями эпителиального происхождения желудка, толстой кишки, легкого, печени, яичников [10, 11]. Обнаруженная ассоциа-

ция экспрессии субъединиц интегринов  $\alpha V$  и  $\beta 3$  с лимфогенным метастазированием требует дополнительных исследований. Выяснение механизма этого феномена может быть перспективным для использования в клинике.

### Закключение

В результате выполненного исследования установлено, что субъединицы интегрин  $\alpha V$  и  $\beta 3$  по-разному заинтересованы в росте первичной опухоли и метастатическом поражении регионарных лимфоузлов при карциноме молочной железы.



Таблица 5/Table 5

Особенности цитоплазматической экспрессии субъединицы интегрина  $\beta 3$  в зависимости от клинико-морфологических параметров РМЖ

Features of cytoplasmic expression of integrin  $\beta 3$  subunits depending on clinical and morphological parameters of breast cancer

Параметр/Parameter	Cytoplasmic expression of the integrin $\beta 3$ subunit/ Цитоплазматическая экспрессия субъединицы интегрина $\beta 3$		P
	Нет/No (n=37)	Есть/Yes (n=12)	
Возраст/Age, Me [Q1; Q3]	51,0 [45,0; 60,0]	48,0 [42,0; 56,0]	0,584
Состояние менструальной функции/Menstrual status			
Сохранена/Saved	18 (49 %)	6 (50 %)	0,476
Менопауза/Menopause	19 (51 %)	6 (50 %)	0,476
Характеристика первичного опухолевого узла/Characteristics of the primary tumor			
T1	9 (24 %)	3 (25 %)	0,472
T2	19 (52 %)	4 (33,35 %)	0,126
T3	3 (8 %)	1 (8,3 %)	0,500
T4	6 (16 %)	4 (33,35 %)	0,101
Степень злокачественности/Grade of malignancy			
G1	2 (5,5 %)	–	0,215
G2	33 (89 %)	12 (100 %)	0,115
G3	2 (5,5 %)	–	0,215
Молекулярно-генетический тип/Molecular genetic type			
Люминальный A/Luminal A	6 (16 %)	3 (25 %)	0,214
Люминальный B HER2 отрицательный/Luminal B HER2 negative	18 (49 %)	6 (50 %)	0,476
Люминальный B HER2 положительный/Luminal B HER2 positive	6 (16 %)	1 (8,3 %)	0,244
HER2 положительный (не люминальный)/HER2 positive (non-luminal)	4 (11 %)	2 (16,7 %)	0,292
Базальноподобный (тройной негативный)/Basal-like (triple negative)	3 (8 %)	–	0,156
Критерий N/ N criterion	N0	17 (46 %)	0,215
	N+	20 (54 %)	0,233
	N1	13 (35 %)	0,449
	N2	3 (8 %)	0,156
	N3	4 (11 %)	0,037
	Гематогенные метастазы/Hematogenous metastases	24 (65 %)	0,331

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2023. 239 с. [The state of oncological care to the population of Russia in 2022. Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2023. 239 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-85502-283-4.

2. Cooper J., Giancotti F.G. Integrin signaling in cancer: mechanotransduction, stemness, epithelial plasticity, and therapeutic resistance. Cancer Cell. 2019; 35(3): 347–67. doi: 10.1016/j.ccell.2019.01.007.

3. Dong X., Mi L.Z., Zhu J., Wang W., Hu P., Luo B.H., Springer T.A.  $\alpha(V)\beta(3)$  integrin crystal structures and their functional implications. Biochemistry. 2012; 51(44): 8814–28. doi: 10.1021/bi300734n.

4. Gradishar W.J., Anderson B.O., Abraham J., Aft R., Agnese D., Allison K.H., Blair S.L., Burstein H.J., Dang C., Elias A.D., Giordano S.H., Goetz M.P., Goldstein L.J., Isakoff S.J., Krishnamurthy J., Lyons J., Marcom P.K., Matro J., Mayer I.A., Moran M.S., Mortimer J., O'Regan R.M., Patel S.A., Pierce L.J., Rugo H.S., Sitapati A., Smith K.L., Smith M.L., Soliman H., Stringer-Reasor E.M., Telli M.L., Ward J.H., Young J.S., Burns J.L., Kumar R. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020; 18(4): 452–78. doi: 10.6004/jnccn.2020.0016.

5. Bagati A., Kumar S., Jiang P., Pyrdol J., Zou A.E., Godicelj A., Mathewson N.D., Cartwright A.N.R., Cejas P., Brown M., Giobbie-Hurder A., Dillon D., Agudo J., Mittendorf E.A., Liu X.S., Wucherpfennig K.W. Integrin  $\alpha\beta 6$ -TGF $\beta$ -SOX4 Pathway Drives Immune Evasion in Triple-Negative Breast Cancer. Cancer Cell. 2021; 39(1): 54–67. doi: 10.1016/j.ccell.2020.12.001.

6. Böger C., Warneke V.S., Behrens H.M., Kalthoff H., Goodman S.L., Becker T., Röcken C. Integrins  $\alpha\beta 3$  and  $\alpha\beta 5$  as prognostic, diagnostic, and

therapeutic targets in gastric cancer. Gastric Cancer. 2015; 18(4): 784–95. doi: 10.1007/s10120-014-0435-2.

7. Seguin L., Kato S., Franovic A., Camargo M.F., Lesperance J., Elliott K.C., Yebra M., Mielgo A., Lowy A.M., Husain H., Cascone T., Diao L., Wang J., Wistuba I.I., Heymach J.V., Lippman S.M., Desgrosellier J.S., Anand S., Weis S.M., Cheres D.A. An integrin  $\beta 3$ -KRAS-RalB complex drives tumour stemness and resistance to EGFR inhibition. Nat Cell Biol. 2014; 16(5): 457–68. doi: 10.1038/ncb2953.

8. Berghoff A.S., Kovanda A.K., Melchardt T., Bartsch R., Hainfeldner J.A., Sipos B., Schittenhelm J., Zielinski C.C., Widhalm G., Dieckmann K., Weller M., Goodman S.L., Birner P., Preusser M.  $\alpha\beta 3$ ,  $\alpha\beta 5$  and  $\alpha\beta 6$  integrins in brain metastases of lung cancer. Clin Exp Metastasis. 2014; 31(7): 841–51. doi: 10.1007/s10585-014-9675-0.

9. Alday-Parejo B., Stupp R., Rüegg C. Are Integrins Still Practicable Targets for Anti-Cancer Therapy? Cancers (Basel). 2019; 11(7): 978. doi: 10.3390/cancers11070978.

10. Chen J., Jin G., Yan L., Su D. Association between integrin  $\alpha\beta 3$  expression and malignancy lymph node metastasis: A meta-analysis. Biomedical Research 2017; 28(7): 2946–51.

11. Felding-Habermann B., O'Toole T.E., Smith J.W., Fransvea E., Ruggeri Z.M., Ginsberg M.H., Hughes P.E., Pampori N., Shattil S.J., Saven A., Mueller B.M. Integrin activation controls metastasis in human breast cancer. Proc Natl Acad Sci USA. 2001; 98(4): 1853–58. doi: 10.1073/pnas.98.4.1853.

Поступила/Received 08.04.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 04.09.2024

Принята к публикации/Accepted 21.11.2025

# СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Завьялова Марина Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующий кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1229-0323. Researcher ID (WOS): C-8580-2012. Author ID (Scopus): 36711031100. ORCID: 0000-0001-9429-9813.

**Кузнецов Глеб Александрович**, аспирант кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5775-7437.

**Григорьева Евгения Сергеевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной терапии рака, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7396-7570. Researcher ID (WOS): C-8571-2012. Author ID (Scopus): 21934560600. ORCID: 0000-0003-4737-8951.

**Таширева Любовь Александровна**, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярной терапии рака, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4371-5340. Researcher ID (WOS): C-8222-2012. Author ID (Scopus): 55234960400. ORCID: 0000-0003-2061-8417.

**Завьялов Александр Васильевич**, студент 4-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8509-5156.

**Попова Виктория Евгеньевна**, аспирант кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия).

**Алифанов Владимир Валерьевич**, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7943-5548. Researcher ID (WOS): AAW-8959-2021. Author ID (Scopus): 57225891731. ORCID: 0000-0002-3025-4445.

**Пудова Елена Сергеевна**, младший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; аспирант кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3565-7265. Researcher ID (WOS): HLQ-4107-2023. Author ID (Scopus): 57345049300. ORCID: 0000-0003-0909-9206.

**Перельмутер Владимир Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6252-5319. ORCID: 0000-0002-7633-9620.

# ВКЛАД АВТОРОВ

**Завьялова Марина Викторовна**: планирование концепции публикации, сбор материала исследования, интерпретация результатов исследования, оформление и подготовка текста статьи, общее руководство проектом.

**Кузнецов Глеб Александрович**: анализ литературы по проблеме, сбор материала исследования, статистическая обработка данных, оформление и подготовка текста статьи.

**Григорьева Евгения Сергеевна**: планирование концепции публикации, интерпретация результатов исследования, оформление и подготовка текста статьи.

**Таширева Любовь Александровна**: планирование концепции публикации, интерпретация результатов исследования, оформление и подготовка текста статьи.

**Завьялов Александр Васильевич**: анализ литературы по проблеме, сбор материала исследования, статистическая обработка данных.

**Попова Виктория Евгеньевна**: анализ литературы по проблеме, сбор материала исследования, статистическая обработка данных, оформление и подготовка текста рукописи.

**Алифанов Владимир Валерьевич**: сбор материала исследования, статистическая обработка данных.

**Пудова Елена Сергеевна**: оформление и подготовка текста статьи.

**Перельмутер Владимир Михайлович**: проверка критически важного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

## Финансирование

Исследование было поддержано Российским научным фондом (грант № 21-15-00140 «Прогнозирование локализации гематогенных метастазов при раке молочной железы»).

## Конфликт интересов

Автор Перельмутер В.М. (доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.



**Соответствие принципам этики**

*Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета (Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2), протокол № 8952 от 24.01.22.*

**Информированное согласие**

*Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных и фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию.*

**ABOUT THE AUTHORS**

**Marina V. Zavyalova**, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of Pathology Department, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8580-2012. Author ID (Scopus): 36711031100. ORCID: 0000-0001-9429-9813.

**Gleb A. Kuznetsov**, MD, Postgraduate, Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia).

**Evgenia S. Grigoryeva**, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Cancer Therapy, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8571-2012. Author ID (Scopus): 21934560600. ORCID: 0000-0003-4737-8951.

**Lyubov A. Tashireva**, MD, DSc, Head of the Laboratory of Molecular Therapy of Cancer, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8222-2012. Author ID (Scopus): 55234960400. ORCID: 0000-0003-2061-8417.

**Aleksandr V. Zavyalov**, student, Medical Faculty, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia).

**Victoria E. Popova**, MD, Postgraduate, Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia).

**Vladimir V. Alifanov**, MD, PhD, Junior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAW-8959-2021. Author ID (Scopus): 57225891731. ORCID: 0000-0002-3025-4445.

**Elena S. Pudova**, MD, Junior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Postgraduate, Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): HLQ-4107-2023. Author ID (Scopus): 57345049300. ORCID: 0000-0003-0909-9206.

**Vladimir M. Perelmutter**, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7633-9620.

**AUTHOR CONTRIBUTIONS**

**Marina V. Zavyalova**: study conception, study material collection, interpreting the research results, designing and preparing the text of the manuscript, supervision.

**Gleb A. Kuznetsov**: data analysis, study material collection, statistical data processing, design and preparation of the manuscript.

**Evgenia S. Grigoryeva**: study conception, interpretation of the research results, design and preparation of the manuscript.

**Lyubov A. Tashireva**: study conception, interpretation of the research results, design and preparation of the manuscript.

**Aleksandr V. Zavyalov**: data analysis, study material collection, statistical data processing.

**Victoria E. Popova**: data analysis, study material collection, statistical data processing, manuscript design and preparation.

**Vladimir V. Alifanov**: study material collection, statistical data processing.

**Elena S. Pudova**: design and preparation of the manuscript.

**Vladimir M. Perelmutter**: verification of critical intellectual content.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

**Funding**

*The study was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 21-15-00140 “Prediction of the localization of hematogenous metastases in breast cancer”).*

**Conflict of interests**

*Prof. V.M. Perelmutter is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.*

**Compliance with Ethical Standards**

*The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia), protocol No. 8952 dated January 24, 2022.*

**Voluntary informed consent**

*Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data and photographs in medical journal.*