

DOI: 10.21294/1814-4861-2026-25-4-80-88
УДК: 618.19-006.6-033:611-018:98



Для цитирования: Завьялова М.В., Попова В.Е., Завьялов А.В., Телегина Н.С., Колчина М.П., Тарабановская Н.А., Перельмутер В.М. Ассоциация экспрессии интегрин альфа-6/бета-4 и ламинина-332 с лимфогенным метастазированием при люминальном А раке молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(4): 80–88. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-4-80-88

For citation: Zavyalova M.V., Popova V.E., Zavyalov A.V., Telegina N.S., Kolchina M.P., Tarabanovskaya N.A., Perelmuter V.M. Association of the expression of alpha-6/beta-4 integrin and laminin-332 with lymph node metastasis in luminal A breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(4): 80–88. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-4-80-88

АССОЦИАЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ИНТЕГРИНА АЛЬФА-6/БЕТА-4 И ЛАМИНИНА-332 С ЛИМФОГЕННЫМ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ ПРИ ЛЮМИНАЛЬНОМ А РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.В. Завьялова^{1,2}, В.Е. Попова², А.В. Завьялов², Н.С. Телегина²,
М.П. Колчина², Н.А. Тарабановская^{1,2}, В.М. Перельмутер^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Цель исследования – изучить особенности экспрессии интегрин альфа-6/бета-4 и его лиганда ламинина-332 при лимфогенном метастазировании люминального А рака молочной железы. **Материал и методы.** Исследован операционный материал от 110 больных люминальным А раком молочной железы Т1–2N0–3M0 стадии, проходивших лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2016 по 2022 г. Больные были разделены на две группы: без лимфогенных метастазов (n=81) и с лимфогенными метастазами (n=29). Иммуногистохимическое исследование выполнялось по стандартной методике с применением антител к субъединице интегрин альфа-6 (ITGA6), к субъединице интегрин бета-4 (ITGB4) и к гамма-2 субъединице ламинина-332 (LAMG2). Гистологические препараты оцифровывали методом полного сканирования среза. Анализ отсканированных срезов проводился с применением программного обеспечения SlideViver V2.8 и приложения QuantCenter. **Результаты.** В группе больных с лимфогенными метастазами, по сравнению с группой без метастазов, в опухолевых клетках первичной опухоли чаще обнаруживалась позитивная экспрессия ITGB4 (66 и 19 %; $\chi^2=22,088$; $p<0,001$) и LAMG2 (86 и 7 %; $\chi^2=65,514$; $p<0,001$). В лимфогенных метастазах, в сравнении с тканью первичной опухоли, чаще обнаруживались опухолевые клетки с позитивной экспрессией ITGA6, ITGB4 и LAMG2, а также регистрировался больший процент клеток с позитивной экспрессией ITGB4 и LAMG2. **Заключение.** Экспрессия интегринового гетеродимера альфа-6/бета-4 и его лиганда ламинина-332 является независимой характеристикой опухолевых клеток при люминальном А раке молочной железы, ассоциированной с лимфогенным метастазированием. Экспрессия гамма-2 субъединицы ламинина-332 может служить маркером оценки вероятности метастатического поражения лимфатических узлов.

Ключевые слова: рак молочной железы, люминальный А, интегрин альфа-6/бета-4, ламинин-332, лимфоваскулярная инвазия, лимфогенные метастазы, прогноз.

ASSOCIATION OF THE EXPRESSION OF ALPHA-6/BETA-4 INTEGRIN AND LAMININ-332 WITH LYMPH NODE METASTASIS IN LUMINAL A BREAST CANCER

M.V. Zavyalova^{1,2}, V.E. Popova², A.V. Zavyalov², N.S. Telegina², M.P. Kolchina²,
N.A. Tarabanovskaya^{1,2}, V.M. Perelmutter^{1,2}

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

²Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

Abstract

Objective: to study the expression of alpha-6/beta-4 integrin and laminin-332 in lymph node-positive luminal A breast cancer. **Material and Methods.** Surgical specimens from 110 patients with luminal A breast cancer (T1–2N0–3M0), who were treated at Tomsk Cancer Research Institute from 2016 to 2022, were analyzed. All patients were divided into two groups: those without lymph node metastases (n=81) and those with lymph node metastases (n=29). The immunohistochemical study was performed according to a standard procedure using antibodies to integrin alpha-6 subunit (ITGA6), integrin beta-4 subunit (ITGB4) and gamma-2 subunit of laminin-332 (LAMG2). Histological samples were digitized using whole-slide scanners. The scanned slices were analyzed using SlideViver V2.8 and QuantCenter software tools. **Results.** The positive expression of ITGB4 (66 % and 19 %; $\chi^2=22.088$; $p<0.001$) and LAMG2 (86 % and 7 %; $\chi^2=65.514$; $p<0.001$) in tumor cells of the primary tumor was more often detected in patients with lymph node metastases than in patients without lymph node metastases. Tumor cells positive for ITGA6, ITGB4 and LAMG2 showed higher expression in lymph node metastases than in primary tumors. **Conclusion.** The expression of alpha-6/beta-4 integrin and laminin-332 correlates with lymph node metastasis, and the expression of gamma-2 subunit of laminin-332 can serve as a marker for lymph node metastasis.

Key words: breast cancer, luminal A, laminin-332, integrin alpha-6/beta-4, lymphovascular invasion, lymph node metastases, prognosis.

Актуальность

Критически важным направлением современной онкологии является обеспечение эффективного лечения с сохранением качества жизни, в связи с чем в клиническую практику активно внедряются органосохраняющие операции [1]. При раке молочной железы (РМЖ) данный метод реализуется стремлением к выполнению резекции молочной железы вместо мастэктомии, а также избирательным подходом к лимфодиссекции, которая сопряжена с риском лимфедемы, длительной лимфореи, а также с возможными неврологическими нарушениями или с ограничением подвижности в плечевом суставе. Однако при выполнении органосохраняющих операций возникает риск рецидивов. В настоящее время наиболее точным методом оценки состояния регионарного лимфатического бассейна является исследование сторожевого лимфоузла, однако в 5–10 % случаев метод дает ложноотрицательные результаты [2]. В связи с этим актуальным является поиск дополнительных точных параметров, позволяющих определять риск лимфогенного метастазирования и состояние лимфатических узлов на дооперационном этапе с целью определения показаний к лимфодиссекции.

Перспективным кандидатом для решения этих задач является интегрин альфа-6/бета-4, который в нормальных тканях в составе гемидесмосом

обеспечивает прочную связь эпителия с базальной мембраной. В то же время установлено, что экспрессия интегрина альфа-6/бета-4 играет роль в прогрессировании рака, выступая стимулятором инвазии и метастазирования [3, 4]. Рецептором интегрина альфа-6/бета-4 является ламинин-332, состоящий из альфа-3, бета-3 и гамма-2 цепей. В норме ламинин-332 экспрессируется в базальной мембране и удерживает эпителий на месте, но в опухоли превращается в «трамплин» для приобретения клетками способности к инвазии и метастазированию. В норме ламинин-332 не экспрессируется в эпителиальных клетках. Эпителиальные клетки экспрессируют ламинин-332 при репаративной регенерации эпителиальной ткани, например при заживлении ран. В опухолевой ткани экспрессия ламинина-332 наблюдается в инвазивном фронте и рассматривается как маркер эпителиально-мезенхимального перехода [5, 6].

Цель исследования – изучить особенности экспрессии интегрина альфа-6/бета-4 и его лиганда ламинина-332 при лимфогенном метастазировании люминального А рака молочной железы.

Материал и методы

В исследование включено 110 больных люминальным А раком молочной железы T1–2N0–3M0, проходивших лечение в НИИ онкологии Томского

НИМЦ в период с 2016 по 2022 г. Стадирование выполнялось с использованием классификации TNM Международного союза по противораковому контролю (8-е издание, 2017 г.). Предоперационного лечения больные не получали. До операции всем больным выполнялась биопсия первичной опухоли. Оперативное вмешательство выполнялось в объеме мастэктомии или секторальной резекции с подмышечной лимфаденэктомией.

Морфологическому исследованию подвергался операционный материал. Фиксация и проводка материала осуществлялись по стандартной методике. Светооптическая микроскопия выполнялась с использованием микроскопа Axio Lab.A1 (Carl Zeiss, Германия). Учитывались гистологический вариант опухоли, степень злокачественности, состояние краев резекции, выраженность лимфоваскулярной, периневральной инвазии, состояние подмышечных лимфоузлов. Гистологический тип опухоли устанавливался на основании Международной гистологической классификации рака молочной железы Всемирной организации здравоохранения (2019 г.). В исследование включали только случаи с инвазивной протоковой карциномой, неспецифицированной.

Иммуногистохимическое исследование выполнялось по стандартной методике с использованием иммуногистостейнера Bond-maX (Leica, Германия). Применялись антитела к Estrogen receptor (клон 1D5, Dako, Дания), Progesteron receptor (клон PgR636, Dako, Дания), c-erbB-2 (HER2/neu) (Polyclonal Rabbit, Dako, Дания), Ki67 (клон SP6, Cell Marque, Германия), к Laminin gamma-2 Monoclonal Antibody (CL2980) (моноклональные, мышиные, разведение 1:500, Invitrogen, США), ITGA6 Polyclonal Antibody (поликлональные, мышиные, разведение 1:200, Elabscience, Китай), Integrin beta 4 Ab – AF5346 – 100ul (человеческие, мышиные, крысиные, разведение 1:200, Affinity Biosciences, Китай), рекомбинантное моноклональное антитело к Ламинину гамма-2 (Lg2) [CL2980] (разведение 1:500, Invitrogen, США). Гистологические препараты оцифровывали методом полного сканирования среза с применением автоматизированной сканирующей системы Pannoramic MIDI с программным обеспечением Pannoramic Digital Scanner Software 3.0.7-MIDI (3D HISTECH, Венгрия) в режиме расширенного фокуса с объективом х40. Для выполнения пространственного анализа срезы сканировали в режиме Z-Стек с захватом 30 уровней и размером шага 1 мкм. Анализ отсканированных срезов проводился с применением программного обеспечения SlideViver V2.8 и приложения QuantCenter.

Молекулярно-биологический тип рака молочной железы устанавливали на основании результата иммуногистохимического исследования биоптатов. Оценку экспрессии рецепторов к эстрогенам (РЭ) и к прогестерону (РП) осуществляли по методу Allred

[7]. Для определения экспрессии HER2 выполнялась оценка мембранного окрашивания клеток в инвазивном компоненте опухоли [8, 9]. Индекс Ki67 устанавливался на основании определения процента опухолевых клеток с позитивным ядерным окрашиванием любой интенсивности в общем среднем значении с учетом всей площади опухоли [10]. С учетом экспрессии РЭ, РП, HER2 и Ki67 определялся молекулярно-биологический подтип РМЖ [11]. В исследование включали только случаи с люминальным А молекулярно-биологическим подтипом. В операционном материале оценивали степень дифференцировки опухоли, наличие лимфоваскулярной и периневральной инвазии краев резекции, проводили патоморфологическое стадирование с характеристикой первичной опухоли (pT) и регионарных лимфатических узлов (pN). Больные были разделены на две группы: без лимфогенных метастазов (n=81) и с лимфогенными метастазами (n=29) (табл. 1).

В оцифрованных препаратах из нормальной ткани молочной железы вне опухоли, ткани первичной опухоли и лимфогенных метастазов оценивали наличие, процент, интенсивность и локализацию экспрессии субъединицы интегрин альфа-6 (ITGA6) и субъединицы интегрин бета-4 (ITGB4), гамма-2 субъединицы ламинина-332 (LAMG2) (табл. 2). Уточнения локализации экспрессии выполняли с применением пространственного анализа. Статистическую обработку выполняли с применением пакета программ Statistica 10.0. Для проверки нормальности распределения показателей использовался критерий Шапиро–Вилка. Учитывая ненормальное распределение изучаемых количественных признаков, оценка достоверности различий медиан для сравнения двух независимых групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Сравнение частоты выявления признаков выполнялось с использованием критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Экспрессия ITGA6 и ITGB4 в ткани молочной железы вне опухоли обнаруживалась во всех случаях в люминальном и базальном эпителии протоков, при этом экспрессия ITGA6 была выражена умеренно, а экспрессия ITGB4 – слабо (рис. 1 – 1А, 1Б). Экспрессия LAMG2 также выявлялась во всех случаях и локализовалась в базальной мембране протоков (рис. 1 – 1В). Для уточнения локализации экспрессии изучаемых маркеров выполнялся пространственный анализ. При этом экспрессия ITGA6 и ITGB4 обнаруживалась в мембране и цитоплазме эпителиальных клеток, а экспрессия LAMG2 – в базальной мембране протоков (рис. 1 – 2А, 2Б, 2В).

Исследование экспрессии маркеров в ткани первичной опухоли осуществлялось по операционному материалу (рис. 2 – 1А, 1Б, 1В). Для

Таблица 1/Table 1

Клинико-морфологическая характеристика сравниваемых групп больных
Clinical and morphological characteristics of the patients

Параметр/Parameter	Группа/Group		p
	Без лимфогенных метастазов/ Without lymph node metastases (n=81)	С лимфогенными метастазами/ With lymph node metastases (n=29)	
Возраст, лет/Age, years Me [Q1; Q3]	53,0 [46,0; 62,0]	56,0 [60,0; 54,0]	0,396
Менструальная функция/Menstrual function			
Есть/Yes	40 (49 %)	12 (41 %)	0,459
Нет/No	41 (51 %)	17 (59 %)	
pT			
pT1	44 (54 %)	7 (24 %)	0,005
pT2	37 (46 %)	22 (76 %)	
Степень злокачественности/Grade			
Степень 1/Grade 1	18 (22 %)	3 (10 %)	0,241
Степень 2/Grade 2	61 (75 %)	26 (90 %)	
Степень 3/Grade 3	2 (3 %)	0 (0 %)	
Лимфоваскулярная инвазия/Lymphovascular Invasion			
Нет/No	72 (89 %)	18 (62 %)	0,001
Есть/Yes	9 (11 %)	11 (38 %)	
Перинеуральная инвазия/Perineural invasion			
Нет/No	78 (96 %)	26 (89 %)	0,176
Есть/Yes	3 (4 %)	3 (11 %)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Характеристика экспрессии ITGA6, ITGB4 и LAMG2 в опухолевых клетках первичной опухоли в сравниваемых группах больных

Characteristics of ITGA6, ITGB4, and LAMG2 expression in tumor cells of the primary tumor in the studied patient groups

Параметр/Parameter	Группа/Group		p
	Без лимфогенных метастазов/ Without lymph node metastases (n=81)	С лимфогенными метастазами/ With lymph node metastases (n=29)	
Наличие опухолевых клеток с экспрессией ITGA6/Presence of tumor cells with ITGA6 expression			
Нет/No	21 (26 %)	6 (21 %)	0,574
Есть/Yes	60 (74 %)	23 (79 %)	
% ITGA6, Ме [Q1; Q3]	100,0 [100,0; 100,0] (n=60)	100,0 [76,0; 100,0] (n=23)	0,577
Наличие опухолевых клеток с экспрессией ITGB4/Presence of tumor cells expressing ITGB4			
Нет/No	66 (81 %)	10 (34 %)	0,001
Есть/Yes	15 (19 %)	19 (66 %)	
% ITGB4, Ме [Q1; Q3]	89,0 [34,0; 100,0] (n=15)	90,5 [55,0; 100,0] (n=19)	0,825
Наличие опухолевых клеток с экспрессией LAMG2/Presence of tumor cells with LAMG2 expression			
Нет/No	75 (93 %)	4 (14 %)	0,001
Есть/Yes	6 (7 %)	25 (86 %)	
% LAMG2, Ме [Q1; Q3]	35,0 [23,0; 46,0] (n=6)	31,0 [12,0; 39,0] (n=25)	0,825

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

уточнения локализации экспрессии изучаемых маркеров в опухолевых клетках выполнялся пространственный анализ. Экспрессия ITGA6, ITGB4 и LAMG2 была мембранной (рис. 2 – 2А, 2Б, 2В). Частота случаев с наличием в первичной опухоли опухолевых клеток с позитивной экспрессией ITGA6 не различалась в группах больных с на-

личием и отсутствием лимфогенных метастазов (79 и 74 %). Иная картина обнаруживалась при исследовании экспрессии ITGB4. Данный маркер чаще экспрессировался в опухолевых клетках первичной опухоли у больных с лимфогенными метастазами (66 %) в сравнении с группой без таковых (19 %; $\chi^2=22,088$; $p<0,001$). Подобного

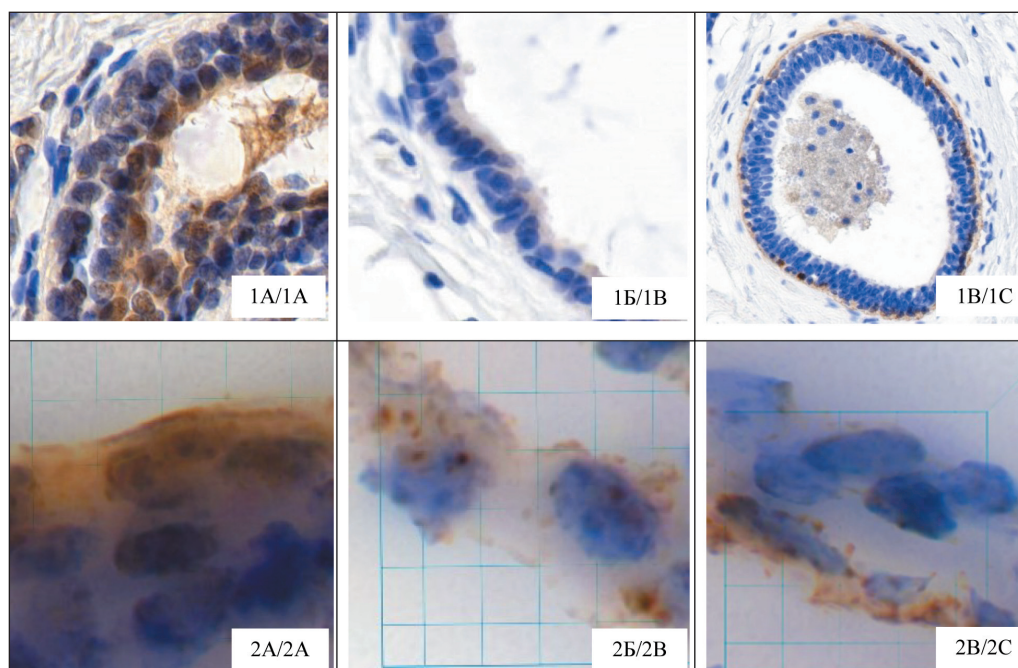


Рис. 1. Микрофото. 1. Иммуногистохимическое исследование ткани молочной железы вне опухоли, $\times 400$: 1А – экспрессия ITGA6 в эпителии протоков; 1Б – экспрессия ITGB4 в эпителии протоков; 1В – экспрессия LAMG2 в базальной мембране протоков.

2. Пространственный анализ: 2А – мембранная и цитоплазматическая экспрессия ITGA6 в эпителии протоков, $\times 854$;

2Б – мембранная и цитоплазматическая экспрессия ITGB4 в эпителии протоков, $\times 700$; 2В – экспрессия LAMG2 в базальной мембране протоков, $\times 883$. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Microphoto. 1. Immunohistochemical examination of breast tissue outside the tumor, $\times 400$: 1A – expression of ITGA6 in the duct epithelium; 1B – expression of ITGB4 in the duct epithelium; 1C – expression of LAMG2 in the duct basement membrane.

2. Spatial analysis: 2A – membrane and cytoplasmic expression of ITGA6 in the duct epithelium, $\times 854$; 2B – membrane and cytoplasmic expression of ITGB4 in the duct epithelium, $\times 700$; 2C – expression of LAMG2 in the duct basement membrane, $\times 883$.

Note: created by the authors

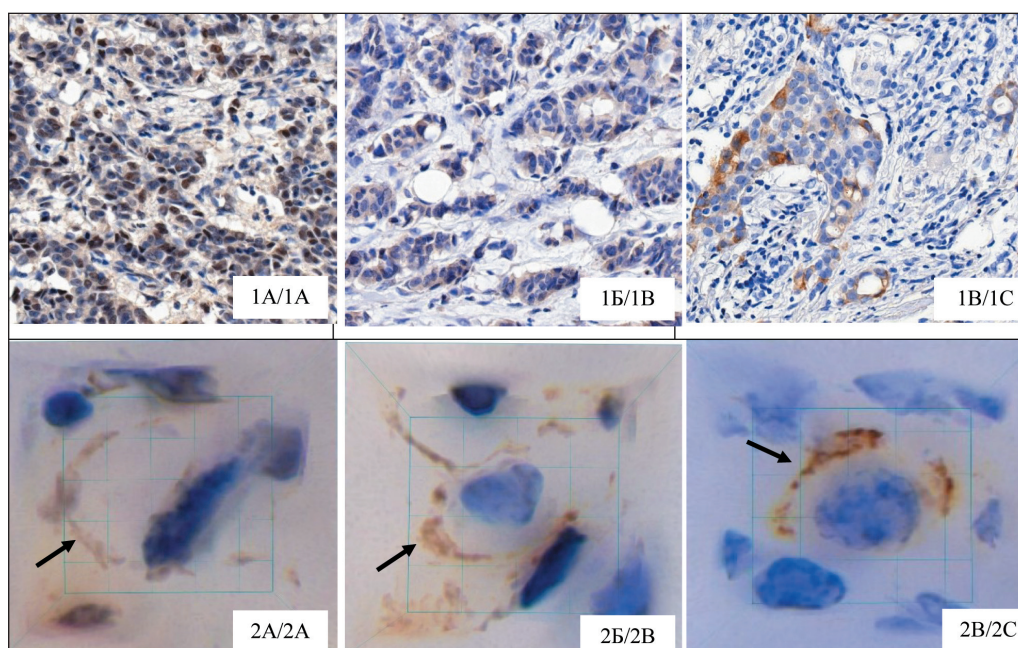


Рис. 2. Микрофото. 1. Иммуногистохимическое исследование ткани первичной опухоли, $\times 400$: А – экспрессия ITGA6 в опухолевых клетках; Б – экспрессия ITGB4 в опухолевых клетках; В – экспрессия LAMG2 в опухолевых клетках. 2. Пространственный анализ: 2А – мембранная экспрессия ITGA6 в опухолевых клетках, $\times 844$; 2Б – мембранная экспрессия ITGB4 в опухолевых клетках, $\times 1020$; 2В – мембранная экспрессия LAMG2 в опухолевых клетках, $\times 878$. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Microphoto. 1. Immunohistochemical examination of the primary tumor tissue, $\times 400$: А – ITGA6 expression in tumor cells; В – ITGB4 expression in tumor cells; С – LAMG2 expression in tumor cells. 2. Spatial analysis: 2A – membrane expression of ITGA6 in tumor cells, $\times 844$; 2B – membrane expression of ITGB4 in tumor cells, $\times 1020$; 2C – membrane expression of LAMG2 in tumor cells, $\times 878$. Note: created by the authors

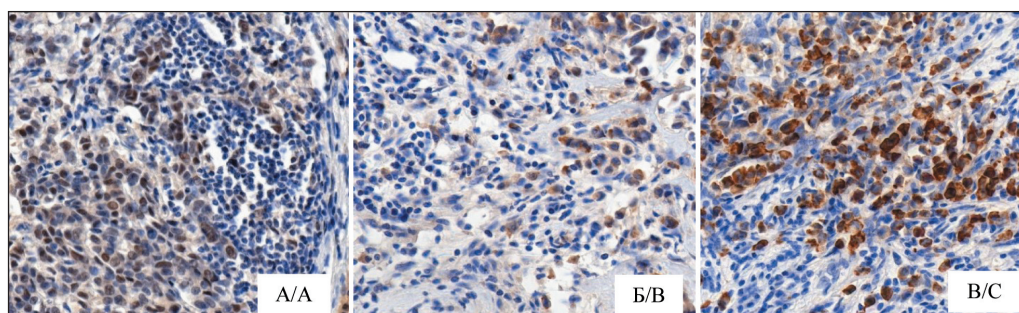


Рис. 3. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование ткани лимфогенных метастазов, $\times 400$: А – экспрессия ITGA6 в опухолевых клетках; Б – экспрессия ITGB4 в опухолевых клетках; В – экспрессия LAMG2 в опухолевых клетках.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Microphoto. Immunohistochemical examination of lymph node metastases, $\times 400$: А – ITGA6 expression in tumor cells; Б – ITGB4 expression in tumor cells; В – LAMG2 expression in tumor cells. Note: created by the authors

Таблица 3/Table 3

Сравнение экспрессии ITGA6, ITGB4 и LAMG2 в опухолевых клетках первичной опухоли и лимфогенных метастазов

Comparison of ITGA6, ITGB4, and LAMG2 expression in tumor cells of the primary tumor and lymph node metastases

Параметр/Parameter	Первичная опухоль/ Primary tumor (n=29)	Лимфогенный метастаз/ Lymph node metastasis (n=29)	P
Наличие опухолевых клеток с экспрессией ITGA6/Presence of tumor cells with ITGA6 expression			
Нет/No	6 (21 %)	0 (0 %)	0,009
Есть/Yes	23 (79 %)	29 (100 %)	
% ITGA6, Ме [Q1; Q3]	100,0 [76,0; 100,0] (n=23)	100,0 [100,0; 100,0] (n=29)	1,000
Наличие опухолевых клеток с экспрессией ITGB4/Presence of tumor cells expressing ITGB4			
Нет/No	10 (34 %)	0 (0 %)	0,005
Есть/Yes	19 (66 %)	29 (100 %)	
% ITGB4, Ме [Q1; Q3]	90,5 [55,0; 100,0] (n=19)	100,0 [100,0; 100,0] (n=29)	0,001
Наличие опухолевых клеток с экспрессией LAMG2/Presence of tumor cells with LAMG2 expression			
Нет/No	4 (14 %)	0 (0 %)	0,038
Есть/Yes	25 (86 %)	29 (100 %)	
% LAMG2, Ме [Q1; Q3]	31,0 [12,0; 39,0] (n=25)	69,0 [51,5; 88,0] (n=29)	0,001

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

рода закономерность определялась и в отношении экспрессии LAMG2, который чаще экспрессировался в опухолевых клетках первичной опухоли в группе больных с лимфогенными метастазами (86 %), а в группе сравнения обнаруживался лишь в 7 % ($\chi^2=65,514$; $p<0,001$). Проводилось сравнение экспрессии ITGA6, ITGB4 и LAMG2 в ткани метастазов (рис. 3 А, Б, В) и в ткани первичной опухоли. Оказалось, что опухолевые клетки с позитивной экспрессией ITGA6, ITGB4 и LAMG2 чаще обнаруживаются в лимфогенных метастазах. Кроме того, в метастазах регистрируется больший процент клеток с позитивной экспрессией ITGB4, а также LAMG2 (табл. 3).

Лимфоваскулярная инвазия является одним из ключевых звеньев лимфогенного метастазирования. В настоящем исследовании случаи с наличием лимфоваскулярной инвазии чаще обнаруживались в группе с лимфогенным метастазированием (38 %) в сравнении с группой без метастазов (11 %;

$p=0,001$). Для изучения независимой роли экспрессии ITGA6, ITGB4 и LAMG2 в развитии лимфогенного метастазирования оценивалась экспрессия этих маркеров с исключением случаев с лимфоваскулярной инвазией. При этом в группе больных с лимфогенными метастазами, в сравнении с группой без таковых, чаще в первичной опухоли обнаруживалась позитивная экспрессия ITGB4 (67 и 17 %; $\chi^2=18,409$; $p<0,001$) и LAMG2 (78 и 4 %; $\chi^2=50,928$; $p<0,001$). Частота экспрессии ITGA6 в исследуемых группах не различалась (83 и 74 %; $\chi^2=0,737$; $p=0,391$).

Обсуждение

Результаты исследования показали, что в подавляющем большинстве случаев (97 %) в лимфогенных метастазах имеются опухолевые клетки, экспрессирующие гетеродимер альфа-6/бета-4 и лиганд ламинин-332. При этом в лимфогенных метастазах доля опухолевых клеток,

экспрессирующих ITGA6 и ITGB4, составляет 100 %, а LAMG2 – 69 %. Поскольку в первичной опухоли трижды позитивные опухолевые клетки встречались в 2 раза реже, чем в метастазах, можно предполагать, что либо такие клетки обладают преимуществом при интравасации в лимфатические сосуды и поэтому чаще обнаруживаются в лимфогенных метастазах, либо опухолевые клетки, не экспрессирующие одновременно гетеродимер и лиганд, менее жизнеспособны в лимфатическом русле. Последнее предположение имеет существенное обоснование, так как известно, что опухолевые клетки, экспрессирующие гетеродимер альфа-6/бета-4, после отрыва от базальной мембраны способны запускать синтез ламинина и взаимодействовать с ним, формируя как бы замкнутую функциональную петлю, приводящую к активации многих сигнальных путей [4]. Именно с этим процессом связывают высокую степень выживаемости и функциональную активность таких якорь-независимых клеток, что, по-видимому, име-

ет место в рассматриваемых случаях. Качественная оценка экспрессии ламинина-332 в клетках первичной опухоли может быть предложена для прогнозирования вероятности поражения регионарных лимфоузлов у больных люминальным А раком молочной железы. Высокая частота экспрессии ламинина-332 в опухолевых клетках лимфогенных метастазов может рассматриваться как потенциальная мишень для разработки таргетных препаратов.

Заключение

Экспрессия интегрина альфа-6/бета-4 и его лиганда ламинина-332 является независимой характеристикой опухолевых клеток при люминальном А раке молочной железы, ассоциированной с лимфогенным метастазированием. Экспрессия гамма-2 субъединицы ламинина-332 может служить маркером оценки вероятности метастатического поражения лимфатических узлов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., Жукова Л.Г., Карабина Е.В., Королева И.А., Пароконная А.А., Семглазова Т.Ю., Стенина М.Б., Фролова М.А. Рак молочной железы. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли. 2025; 15(3s2): 35–83. [Tyulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhigulev A.N., Zhukova L.G., Karabina E.V., Koroleva I.A., Parokonnaya A.A., Semigla-zova T.Yu., Stenina M.B., Frolova M.A. Breast cancer. RUSSCO Guidelines, Part 1.2. Malignant Tumors. 2025; 15(3s2): 35–83. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-01. EDN: UYYMBE.
2. Yang J., Xu L., Liu P., Du Z., Chen J., Liang F., Long Q., Zhang D., Zeng H., Lv Q. Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: Pitfalls in the Application of Single Tracers. *Cancer Manag Res.* 2020; 12: 3045–51. doi: 10.2147/CMAR.S244806.
3. Huang G., Zhou M., Lu D., Li J., Tang Q., Xiong C., Liang F., Chen R. The mechanism of ITGB4 in tumor migration and invasion. *Front Oncol.* 2024; 14: 1421902. doi: 10.3389/fonc.2024.1421902.
4. Stewart R.L., O'Connor K.L. Clinical significance of the integrin $\alpha 6 \beta 4$ in human malignancies. *Lab Invest.* 2015; 95(9): 976–86. doi: 10.1038/labinvest.2015.82.
5. Kwon S.Y., Chae S.W., Wilczynski S.P., Arain A., Carpenter Philip M. Laminin 332 expression in breast carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2012; 20(2): 159–64. doi: 10.1097/PAI.0b013e3182329e8f.
6. Rousselle P., Scoazec J.Y. Laminin 332 in cancer: When the extracellular matrix turns signals from cell anchorage to cell movement. *Semin Cancer Biol.* 2020; 62: 149–65. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.09.026.
7. Allison K.H., Hammond M.E.H., Dowsett M., McKernin S.E., Carey L.A., Fitzgibbons P.L., Hayes D.F., Lakhani S.R., Chavez-MacGregor M., Perlmutter J., Perou C.M., Regan M.M., Rimm D.L., Symmans W.F., Torkelovic E.E., Varella L., Viale G., Weisberg T.F., McShane L.M., Wolff A.C. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer:

ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020; 38(12): 1346–66. doi: 10.1200/JCO.19.02309.

8. Wolff A.C., Hammond M.E., Schwartz J.N., Hagerty K.L., Allred D.C., Cote R.J., Dowsett M., Fitzgibbons P.L., Hanna W.M., Langer A., McShane L.M., Paik S., Pegram M.D., Perez E.A., Press M.F., Rhodes A., Sturgeon C., Taube S.E., Tubbs R., Vance G.H., van de Vijver M., Wheeler T.M., Hayes D.F.; American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131(1): 18–43. doi: 10.5858/2007-131-18-ASOCCO.
9. Fitzgibbons P.L., Connolly J.L. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the breast. Version: 15.0.1. College of American Pathologists. 2023.
10. Nielsen T.O., Leung S.C.Y., Rimm D.L., Dodson A., Acs B., Badve S., Denkert C., Ellis M.J., Fineberg S., Flowers M., Kreipe H.H., Laenholm A.V., Pan H., Penault-Llorca F.M., Polley M.Y., Salgado R., Smith I.E., Sugie T., Bartlett J.M.S., McShane L.M., Dowsett M., Hayes D.F. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst.* 2021; 113(7): 808–19. doi: 10.1093/jnci/djaa201.
11. Завалишина Л.Э., Олюшина Е.М., Андреева Ю.Ю., Кузнецова О.А., Москвина Л.В., Франк Г.А. Обновленные рекомендации CAP по определению молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы. *Архив патологии.* 2023; 85(4): 39–46. [Zavalishina L.E., Olushina E.M., Andreeva Yu.Y., Kuznetsova O.A., Moskvina L.V., Frank G.A. Updated CAP recommendations on the definition of molecular biological subtypes of breast cancer. *Pathology Archive.* 2023; 85(4): 39–46. (in Russian)]. doi: 10.17116/patol20238504139. EDN: CQESJF.

Поступила/Received 24.03.2026

Одобрена после рецензирования/Revised 07.05.2026

Принята к публикации/Accepted 01.09.2026

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; заведующая 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.

Попова Виктория Евгеньевна, аспирант кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0009-0001-9740-7776.

Завьялов Александр Васильевич, студент лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8509-5156. Researcher ID (WOS): NED-1104-2025. Author ID (Scopus): 58355968900. ORCID: 0009-0009-0266-6707.

Телегина Надежда Семеновна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1029-3151.

Колчина Маргарита Петровна, студентка лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия).

Тарабановская Наталья Анатольевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7481-2159. Researcher ID (WOS): R-5596-2017. Author ID (Scopus): 56324452500. ORCID: 0000-0003-1630-4466.

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; профессор кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6252-5319. Researcher ID (WOS): C-8227-2012. Author ID (Scopus): 8091317300. ORCID: 0000-0002-7633-9620.

ВКЛАД АВТОРОВ

Завьялова Марина Викторовна: планирование концепции публикации, сбор и анализ данных, интерпретация результатов исследования, оформление и подготовка текста статьи, контроль выполнения работы.

Попова Виктория Евгеньевна: анализ литературы по проблеме, сбор, анализ и статистическая обработка данных, оформление и подготовка текста статьи.

Завьялов Александр Васильевич: анализ литературы по проблеме, сбор, анализ и статистическая обработка данных.

Телегина Надежда Семеновна: сбор, анализ и статистическая обработка данных, оформление и подготовка текста статьи.

Колчина Маргарита Петровна: анализ литературы по проблеме, сбор, анализ и статистическая обработка данных.

Тарабановская Наталья Анатольевна: планирование концепции публикации, сбор и анализ данных, интерпретация результатов исследования, оформление и подготовка текста рукописи статьи, контроль выполнения работы.

Перельмутер Владимир Михайлович: проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение текста статьи.

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

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор Перельмутер В.М. (доктор медицинских наук, профессор) 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 № 9594 от 27.11.23.

Информированное согласие

Все пациентки подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

Генеративный искусственный интеллект

Авторы не использовали технологии генеративного искусственного интеллекта при написании статьи.

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.

Victoria E. Popova, MD, Postgraduate, Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0009-0001-9740-7776.

Aleksandr V. Zavyalov, Student, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): NED-1104-2025. Author ID (Scopus): 58355968900. ORCID: 0009-0009-0266-6707.

Nadezhda S. Telegina, MD, PhD, Associate Professor, Pathology Department, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia).

Margarita P. Kolchina, Student, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia).

Natalya A. Tarabanovskaya, MD, PhD, Researcher, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant, Oncology Department, Siberian

State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): R-5596-2017. Author ID (Scopus): 56324452500. ORCID: 0000-0003-1630-4466.

Vladimir M. Perelmuter, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Pathology Department, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7633-9620.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

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

Victoria E. Popova: data analysis, data collection and analysis, statistical data processing, design and preparation of the manuscript.

Aleksandr V. Zavyalov: data analysis, data collection and analysis, statistical data processing.

Nadezhda S. Telegina: data analysis, statistical data processing, design and preparation of the manuscript.

Margarita P. Kolchina: data analysis, data collection and analysis, statistical data processing.

Natalya A. Tarabanovskaya: study conception, data collection and analysis, interpreting the research results, designing and preparing the text of the manuscript, supervision.

Vladimir M. Perelmuter: verification of critical intellectual content, final approval of the manuscript text.

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

This study required no funding.

Conflict of interests

Prof. V.M. Perelmuter 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. 9594 dated November 27, 2023.

Voluntary informed consent

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

Generative Artificial Intelligence

No generative AI tools were used in the preparation of this manuscript.