

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Бузенкова Ангелина Владиславовна

**ХАРАКТЕРИСТИКА ОПУХОЛЕВОЙ НИШИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ С УЧЁТОМ ЕГО МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ  
ГЕТЕРОГЕННОСТИ**

14.03.02 – патологическая анатомия

Доклад по результатам научно-квалификационной работы

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Завьялова Марина Викторовна

Томск – 2021

**Актуальность исследования.** Онкологические заболевания занимают второе место в общей структуре смертности после сердечнососудистых заболеваний. На долю рака молочной железы (РМЖ) приходится 11,5% в структуре общей онкологической заболеваемости, причём показатель одногодичной летальности составляет 22,5 % [Каприн А.Д., Старинский В.В., 2018]. Превалирующей причиной летальных исходов при раке молочной железы является метастазирование [Afifi A.M. et al., 2020].

В соответствие с гипотезой S. Paget метастазирование возможно при выполнении двух условий: появлении опухолевых клеток – «семян» и формировании благоприятных условий в месте будущего метастаза – «почвы» [Paget S., 1889]. Характеризует ключевые параметры «почвы» концепция преметастатических ниш, предложенная Д. Лайденом [Lyden D. et al., 2005]. Полагают, что в основе возникновения условий для развития гематогенных метастазов («почвы») лежит формирование кластера костномозговых клеток-предшественников (рекрутированных под влиянием синтезируемых опухолевыми клетками хемокинов), фибробластами, эндотелиальными клетками, клетками иммунной системы, а также компонентами внеклеточного матрикса и сосудистой сетью [Psaila B. and Lyden D., 2009]. Условия, создаваемые в преметастатической нише, способствуют хомингу циркулирующих опухолевых клеток и поддержанию их пролиферативной активности, а процессы неоангиогенеза способствуют формированию полноценного вторичного опухолевого очага [Plaks V. et al., 2015]. На сегодняшний день не существует методики, позволяющей осуществлять прямую идентификацию преметастатических ниш. Поскольку события, происходящие в преметастатической нише, аналогичны тому, что происходит в нише первичной опухоли, определение клеточного состава и выявление особенностей функционирования опухолевых ниш может быть особенно актуальным в рамках изучения прогрессии опухолевого процесса.

**Цель исследования:** изучить особенности формирования опухолевой ниши в зависимости от морфологической гетерогенности опухоли и их связь с прогрессией опухолевого процесса при инвазивной карциноме неспецифического типа молочной железы (ИКНТ).

**Задачи исследования:**

1. Изучить частоту встречаемости и количество эндотелиальных и гемопоэтических клеток-предшественников, клеток-предшественников макрофагов и мезенхимальных стволовых клеток в первичной опухоли больных ИКНТ с учетом ее морфологической гетерогенности, установить взаимосвязь данных показателей с клинико-морфологическими параметрами опухоли.

2. Оценить частоту встречаемости и количество указанных популяций клеток-предшественников в крови больных ИКНТ, а также связь с наличием аналогичных популяций в первичной опухоли.

3. Определить уровень экспрессии генов-хемоаттрактантов, провоспалительных цитокинов, а также генов факторов роста в строме опухоли молочной железы и концентрации хемоаттрактантов в сыворотке крови больных ИКНТ в предоперационный период.

4. Охарактеризовать параметры опухолевой ниши, ассоциированной с распространенностью процесса у больных ИКНТ.

5. Оценить прогностическую значимость характеристик опухолевой ниши у больных ИКНТ.

**ВЫВОДЫ**

1. В ткани первичной опухоли в 100% случаев присутствуют костномозговые клетки-предшественники эндотелиоцитов (EPCs), макрофагов (MPs), гемопоэтические клетки-предшественники (HSPCs) и мезенхимальные стволовые клетки (MSCs). В крови частота встречаемости клеток-предшественников ниже. HSPCs встречаются в 97,1% случаев, EPCs – в 98,1%, MSCs – в 66,99% и MPs – в 84,5% случаев.

2. Количество костномозговых клеток-предшественников в крови и первичной опухоли не коррелируют. В крови самыми представительными клеточными популяциями являются HSPCs и EPCs, а количество MSCs и MPs является значимо меньшим. Самой представительной популяцией костномозговых клеток-предшественников в опухоли являются MSCs, далее, в порядке убывания количества, располагаются HSPCs, EPCs и MPs.

3. Распределение MSCs в ткани первичной опухоли зависит от морфологической гетерогенности опухолевых структур. Чаще всего MSCs обнаруживались вблизи солидных структур опухоли и в отдалении от каких-либо опухолевых структур, а реже – вблизи альвеолярных структур опухоли. При этом количество MSCs вблизи солидных структур опухоли было меньшим, а в отдалении от опухолевых структур – самым большим.

4. Частота и количество костномозговых клеток-предшественников в крови и первичной опухоли ассоциированы с клинико-патологическими параметрами больных РМЖ. Количество HSPCs в крови и в первичной опухоли больше в группе пациентов младше 35 лет по сравнению с более возрастными пациентами. Количество MPs меньше в опухолях с большей степенью злокачественности.

5. С выраженностью фиброза и гиалиноза стромы опухоли ассоциированы EPCs и MPs. Большее количество EPCs в крови ассоциировано с более выраженными процессами фиброза и гиалиноза тканей вблизи различных опухолевых структур. MPs в большем количестве определяются в ткани опухоли у пациенток, с выраженным фиброзом вблизи различных опухолевых структур.

6. Уровень IL-4 в сыворотке больных РМЖ находится в обратной зависимости с количеством MPs в первичной опухоли ( $r = -0,921$ ;  $p=0,026$ ).

7. В микроокружении трабекулярных структур опухоли активирован сигнальный путь, ассоциированный с ангиопоэзом. Экспрессия генов

PIK3R3, PDGFB, STAT6 и ARHGAP4 в строме, прилегающей к трабекулярным структурам, повышена в группе пациентов с наличием гематогенных метастазов по сравнению с пациентами, у которых метастазы отсутствовали. Экспрессия генов MAPK6, OPN1, PIK3R5 понижена в группе пациентов с наличием гематогенных метастазов по сравнению с пациентами, у которых гематогенные метастазы отсутствовали.

8. У менопаузальных больных люминальным РМЖ с наличием лимфогенных метастазов суммарное количество HSPCs и MPs в ткани первичной опухоли больше по сравнению с пациентками, у которых лимфогенные метастазы отсутствовали.

9. Молекулярно-генетический тип опухоли, стадия заболевания, наличие лимфогенных метастазов и наличие MSCs вблизи одиночных опухолевых клеток являются предикторами развития гематогенного метастазирования. Независимым фактором прогноза, из перечисленных, является наличие MSCs вблизи одиночных опухолевых клеток.