

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Кафедра патологической анатомии

Отчет по научно-квалификационной работе

**Ассоциация интегративного профиля первичной опухоли с отдаленным
метастазированием у больных раком молочной железы**

3.1.6 – онкология, лучевая терапия

3.3.2 – патологическая анатомия

Выполнил:

аспирант кафедры
патологической анатомии
Кузнецов Глеб Александрович

Научный руководитель:

д-р мед. наук, профессор
Завьялова Марина Викторовна
канд. мед. наук
Григорьева Евгения Сергеевна

Томск - 2024

Актуальность. Рак молочной железы на протяжении многих лет занимает лидирующую позицию в структуре заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний как в России, так и в мире, разделяя первенство из года в год со злокачественными новообразованиями кожи (кроме меланомы). Согласно данным государственной статистики рак молочной железы в общей структуре онкологической заболеваемости, не зависимо от пола, в 2018 году составлял 11,4%, в 2019 году - 11,6%, в 2020 году - 11,8%, в 2021 году - 12,1%, в 2022 году - 12,3% (Каприн А.Д., 2023).

У женского населения рак молочной железы является бесспорным лидером онкологической патологии. В 2018 году заболеваемость женского населения раком молочной железы составляла 20,9%, в 2019 году - 21,2%, в 2020 году - 21,7%, в 2021 году - 22,1%, в 2022 году - 22,4% (Каприн А.Д., 2023). В России в 2018 году впервые в жизни было установлено 70682 случаев рака молочной железы, в 2019 – 73918 случаев, в 2020 – 64951 случаев, в 2021 - 69714 случаев и в 2022 году – 76520 случаев. Средний возраст женщин с впервые выявленным раком молочной железы составил 61,7 лет. Прирост заболеваемости раком молочной железы составил 10,84%, средний темп прироста - 1,51%. Кумулятивный риск развития рака молочной железы в 2022 году составил 6,06% (Каприн А.Д., 2023). Значения уровня заболеваемости в мире колеблются от 27 на 100 000 населения в Африке и Восточной Азии до 97 на 100 000 населения в Северной Америке (Siegel R.L., 2023).

В структуре смертности женского населения России от злокачественных новообразований рак молочной железы устойчиво занимает первое место и в 2018 году составлял 16,2%, в 2019 году – 15,9%, в 2020 году – 15,9%, в 2021 году – 15,8%, в 2022 году - 15,8%. Абсолютное число умерших от рака молочной железы в России в 2018 году составляло - 21967 случаев, в 2019 году - 21720, в 2020 году - 21462, в 2021 году – 20480 и в 2022 году – 20379 случаев. Кумулятивный риск умереть от рака молочной железы в 2022 году составил 1,40% (Каприн А.Д., 2023). В 2022 году в мире рак молочной железы был диагностирован у 2,3 миллиона женщин и в 670000 случаев он стал причиной летальных исходов (Curigliano G., 2023).

Самой частой гистологической формой инвазивного рака молочной железы является инвазивная карцинома молочной железы NOS (not otherwise specified), составляющая до 75-80% от всех гистотипов, характеризующаяся выраженной морфологической гетерогенностью (Zavyalova M.V. et al., 2013, Геращенко Т.С. и др., 2017). Биологическая гетерогенность рака молочной железы учитывается в классификации молекулярно-генетических подтипов, которая наряду со стадированием опухолевого процесса является основой для определения тактики ведения больных (Имянитов Е.Н., 2022, Curigliano G., 2023).

Причиной смерти при раке молочной железы чаще всего является отдаленное метастазирование с поражением легких, печени или головного мозга. Выявление ключевых механизмов генерализованного метастазирования с целью прогнозирования течения и разработки таргетной терапии злокачественных новообразований является одной из основных задач современной онкологии. С этой точки зрения перспективным считается исследование инвазивных свойств опухолевых клеток (Крахмаль Н.В. и др., 2016, Таширева Л.А. и др., 2020).

Опухолевая инвазия обеспечивается многими процессами, большую роль в которых играют интегрины. Интегрины относятся к белкам межклеточной адгезии, выполняющим функцию трансмембранных рецепторов, участвующих в передаче сигналов между клеткой и внеклеточной средой и обеспечивающих взаимодействие клетки и межклеточного матрикса. Подобные сигналы изменяют ответ клетки, архитектуру цитоскелета, могут воздействовать на внутриклеточную трансдукцию сигнала и корректировать профиль

экспрессии генов, контролируя апоптоз, пролиферацию и подвижность опухолевых клеток. Данные свойства интегринов представляют большой интерес с точки зрения разработки таргетной терапии злокачественных новообразований, склонных к инвазивному росту и метастазированию (Pang X. et al., 2023).

Цель: изучение связи интегринового профиля инвазивной карциномы молочной железы NOS с клинико-морфологическими параметрами, лимфогенным и гематогенным метастазированием в группах больных с диссеминированным раком молочной железы и при прогрессировании заболевания.

Задачи:

1. Оценить связь экспрессии интегринов в ткани первичной опухоли с клинико-морфологическими параметрами в группах больных с диссеминированным раком молочной железы и в случаях с прогрессированием заболевания.
2. Исследовать связь экспрессии интегринов в ткани первичной опухоли с лимфогенным метастазированием в группах больных с диссеминированным раком молочной железы и в случаях с прогрессированием заболевания.
3. Изучить связь экспрессии интегринов в ткани первичной опухоли с гематогенным метастазированием в группах больных с диссеминированным раком молочной железы и в случаях с прогрессированием заболевания.
4. Исследовать связь экспрессии интегринов в ткани первичной опухоли с безметастатической выживаемостью при раке молочной железы.
5. Построить математические модели для прогнозирования гематогенного метастазирования рака молочной железы с учетом интегринового профиля первичной опухоли.

Выносятся на защиту:

1. Ассоциация интегринового профиля инвазивной карциномы молочной железы NOS с опухолевой прогрессией зависит от локализации экспрессии интегринов αV , $\beta 3$ и $\beta 4$.
2. Значение интегринового профиля инвазивной карциномы молочной железы NOS в возникновении лимфогенного и гематогенного метастазирования различно при диссеминированном раке и при прогрессировании опухолевого процесса.
3. Интегриновый профиль первичной опухоли может служить индикатором риска отдаленного метастазирования инвазивной карциномы молочной железы NOS.

**Основное содержание научно-квалификационной работы представлено в
опубликованных материалах:**

1. Grigoryeva, E.S. The association of integrins $\beta 3$, $\beta 4$, and $\alpha V\beta 5$ on exosomes, CTCs and tumor cells with localization of distant metastasis in breast cancer patients / E.S. Grigoryeva, L.A. Tashireva, O.E. Savelieva, M.V. Zavyalova, N.O. Popova, **G.A. Kuznetsov**, E.S. Andryuhova, V.M. Perelmuter // International Journal of Molecular Sciences. - 2023. - Vol. 24. № 3. - P. 2929.
2. Завьялова, М.В. Связь интегринового профиля первичной опухоли с метастазированием в регионарные лимфоузлы при раке молочной железы / М.В. Завьялова, **Г.А. Кузнецов**, Е.С. Григорьева, Л.А. Таширева, Д. С. Письменный, В.М. Перельмутер // Современная онкология. - 2023. - Т. 25. - №3. - С.330-335.
3. Завьялова, М.В. Ассоциация экспрессии интегринов в ткани опухоли с гематогенным метастазированием рака молочной железы / М.В. Завьялова, **Г.А. Кузнецов**, Е.С. Григорьева, Л.А. Таширева, В.М. Перельмутер // Сибирский онкологический журнал. - 2024. - Т. 22. - №6. - С.103-110.
4. **Кузнецов, Г.А.** Особенности экспрессии интегринов в первичной опухоли при диссеминированном раке молочной железы / Г.А. Кузнецов // VII международная морфологическая научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Морфологические науки – фундаментальная основа медицины», посвященная 125-летию со дня рождения профессора В.М. Константинова. Сборник научных трудов. Новосибирск, 2022. – С.181-184.
5. **Кузнецов, Г.А.** Особенности экспрессии интегрин $\alpha v\beta 3$ в ткани первичной опухоли у больных метастатическим раком молочной железы / Г.А. Кузнецов, А.В. Завьялов, В.Е. Попова // VIII международная морфологическая научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Морфологические науки – фундаментальная основа медицины», посвященная 100-летию со дня рождения профессора Н.В. Донских. Сборник научных трудов. Новосибирск, 2023. – С.244-247.
6. **Кузнецов, Г.А.** Особенности экспрессии интегрин αv при прогрессировании рака молочной железы / Г.А. Кузнецов, А.В. Завьялов, В.Е. Попова // XV Российская (итоговая) научно-практическая конференция с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна - 2024», посвященная 100-летию со дня рождения академика РАН, профессора В.П. Казначеева. Сборник научных трудов. Новосибирск, 2024. – С.73-74.