

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ  
И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
ПРОЯВЛЕНИЯ ОПУХОЛЕВОЙ ИНВАЗИИ  
ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

НИИ ОНКОЛОГИИ ТОМСКОГО НИМЦ

---

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ  
И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
ПРОЯВЛЕНИЯ ОПУХОЛЕВОЙ ИНВАЗИИ  
ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Издательство Томского университета  
2017

УДК 618.19-006.6:577.21

ББК 55.6:52.5

М79

**Авторы:**

Н.В. Крахмаль, М.В. Завьялова, О.Е. Савельева, Л.А. Таширева,  
Е.В. Денисов, Е.В. Кайгородова, Е.М. Слонимская, В.М. Перельмутер

**Морфологические** и молекулярно-генетические проявления опухоли  
M79 левой инвазии при раке молочной железы / Н.В. Крахмаль,  
М.В. Завьялова, О.Е. Савельева и др.; под ред. В.М. Перельмутера,  
М.В. Завьяловой. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2017. – 128 с.

ISBN 978-5-7511-2516-5

DOI 10.17223 / 978-5-7511-2516-5

В настоящей монографии представлены современные литературные сведения и результаты собственных исследований авторов, посвященные изучению морфологических и молекулярно-биологических особенностей карциномы молочной железы, определяющих ее инвазивные свойства, способность и возможный потенциал для дальнейшего прогрессирования злокачественного процесса. Описана внутриопухолевая гетерогенность как морфологическое проявление вариантов опухолевой инвазии при раке молочной железы. Обоснованы перспективы использования параметров инвазивного фронта, краудинга в многоклеточных структурах, а также экспрессионных параметров дискретных групп опухолевых клеток для прогноза риска наличия лимфогенных метастазов.

Для патоморфологов, онкологов, патофизиологов, врачей, молекулярных биологов, специалистов биомедицинского профиля, студентов медицинских и биологических специальностей.

УДК 618.19-006.6:577.21

ББК 55.6:52.5

*Работа поддержана грантом Российского научного фонда  
№ 16-15-10221 «Условия и особенности рекрутирования в циркуляцию  
различных субпопуляций опухолевых клеток, включая стволовые  
и в состоянии эпителиально-мезенхимального перехода, как платформа  
для прогнозирования развития метастазов»*

ISBN 978-5-7511-2516-5

© Н.В. Крахмаль, М.В. Завьялова, О.Е. Савельева, Л.А. Таширева,  
Е.В. Денисов, Е.В. Кайгородова, Е.М. Слонимская,  
В.М. Перельмутер, 2017

CANCER RESEARCH INSTITUTE OF TOMSK NRC

---

---

**MORPHOLOGICAL AND  
MOLECULAR GENETIC  
MANIFESTATION OF TUMOR  
INVASION IN BREAST CANCER**

Tomsk University Publishing House  
2017

### **Editors:**

*V.M. Perelmuter, Dr. of Sciences*

*M.V. Zavyalova, Dr. of Sciences*

### **Authors:**

N.V. Krakhmal, M.V. Zavyalova, O.E. Savelieva, L.A. Tashireva,  
E.V. Denisov, E.V. Kaygorodova, E.M. Slonimskaya, V.M. Perelmuter

**Morphological and molecular genetic manifestation of tumor  
M79 invasion in breast cancer** / N.V. Krakhmal, M.V. Zavyalova,  
O.E. Savelieva et al.; by V.M. Perelmuter, M.V. Zavyalova. – Tomsk:  
University Publishing House, 2015. – 128 p.

ISBN 978-5-7511-2516-5

DOI 10.17223 / 978-5-7511-2516-5

In this monograph the modern literature data and results of authors' researches devoted to study of morphological and molecular-biological features of breast cancer which determine its invasive properties, ability and possible potential to further progression of malignant process are presented. The intratumor heterogeneity as morphological manifestation of tumor invasion variants in breast cancer is described. It was proved that molecules actually participating in invasion process demonstrate the relation with presence of crowding, invasive front, tumor grade and lymphogenous metastases. It was demonstrated that in solid structures rather than in other multicellular structures the characters of the mesenchymal-type collective invasion take place. Single cells as well as discrete groups of tumor cells have significant functional heterogeneity related with the mesenchymal mechanism of invasion hence have potency in it. Perspectives of using of parameters of invasion growth, crowding in multicellular structures and expression parameters of single tumor cells and discrete groups of tumor cells for prediction of lymphogenous metastases are proved.

For pathomorphologists, oncologists, pathophysiologicals, physicians, molecular biologists, researchers in bio-medicine, students of medical and biological specialities.

*This study was supported by the grant from the Russian Science Foundation № 16-15-10221  
«Conditions and features of recruitment in the circulation of different tumor cell subpopulations,  
including stem cells and in the epithelial-to-mesenchymal transition, as a platform to predict the  
development of metastases»*

ISBN 978-5-7511-2516-5

© N.V. Krakhmal, M.V. Zavyalova, O.E. Savelieva, L.A. Tashireva,  
E.V. Denisov, E.V. Kaygorodova, E.M. Slonimskaya, V.M. Perelmuter, 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	9
<i>Глава 1. ОПУХОЛЕВАЯ ИНВАЗИЯ: МЕХАНИЗМЫ И ПРОЯВЛЕНИЯ.....</i>	<i>14</i>
1.1. Центральные молекулы, определяющие механизмы инвазивного роста опухоли.....	14
1.2. Виды инвазивного роста.....	19
1.2.1. Индивидуальная инвазия.....	20
1.2.2. Коллективная клеточная инвазия.....	24
1.2.3. Амебоидно-мезенхимальный и мезенхимально-амебоидный переход.....	27
1.2.4. Коллективно-индивидуальные переходы.....	28
<i>Глава 2. ВНУТРИОПУХОЛЕВАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....</i>	<i>33</i>
2.1. Внутриопухолевая гетерогенность при раке молочной железы как морфологическое проявление вариантов опухолевой инвазии.....	33
2.2. Особенности морфологического строения инвазивной карциномы неспецифического типа молочной железы.....	43
2.3. Экспрессия маркеров, характеризующих инвазивные свойства новообразования при раке молочной железы, их связь с морфологическими параметрами опухоли.....	49
2.4. Инвазивный фронт опухоли. Оценка молекулярно-биологических маркеров в многоклеточных структурах инфильтративного компонента опухоли при РМЖ.....	62
2.5. Оценка молекулярно-биологических маркеров в дискретных группах опухолевых клеток при РМЖ.....	65
<i>Глава 3. ОСОБЕННОСТИ ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....</i>	<i>68</i>
3.1. Связь инвазивного роста опухоли с прогрессирующим заболеванием при раке молочной железы.....	68

---

3.2. Характеристика лимфогенного метастазирования в зависимости от особенностей морфологического строения опухоли при инвазивной карциноме неспецифического типа молочной железы .....	73
3.3. Особенности лимфогенного метастазирования в зависимости от экспрессионных параметров маркеров, характеризующих инвазивные свойства опухоли при раке молочной железы .....	79
<b>Глава 4. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО- БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ИНВАЗИВНЫМИ СВОЙСТВАМИ НОВООБРАЗОВАНИЯ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....</b>	<b>87</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>102</b>
<b>ЛИТЕРАТУРА .....</b>	<b>105</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>123</b>

## CONTENTS

PREFACE.....	5
INTRODUCTION.....	9
Chapter 1. TUMOR INVASION: MECHANISMS AND MANIFESTATIONS.....	14
1.1. Central molecules in mechanisms of invasive tumor growth.....	14
1.2. Types of invasive growth.....	19
1.2.1. Individual invasion.....	20
1.2.2. Collective cell invasion.....	24
1.2.3. Amoeboid-mesenchymal and mesenchymal-amoeboid transition ...	27
1.2.4. Collective-individual transitions.....	28
Chapter 2. INTRATUMOR HETEROGENEITY IN BREAST CANCER.....	33
2.1. Intratumor heterogeneity in breast cancer as morphological manifestation of variants of tumor invasion.....	33
2.2. Features of morphological structure of nonspecific invasive breast cancer.....	43
2.3. Expression of markers characterizing the invasive tumor properties in breast cancer, relationship to the morphological parameters of the tumor.....	49
2.4. Invasive tumor front. Evaluation of molecular-biological markers in multicellular structures of the infiltrative component of breast cancer.....	62
2.5. Evaluation of molecular-biological markers in discrete groups of tumor cells in breast cancer.....	65
Chapter 3. FEATURES OF LYMPHOGENIC METASTASIS IN BREAST CANCER.....	68
3.1. The relationship of invasive tumor growth with breast cancer progression.....	68
3.2. Characteristics of lymphogenous metastasis depending on the features of the morphological structure of nonspecific invasive breast cancer.....	73



---

3.3. Characteristics of lymphogenous metastasis depending on the expression parameters of markers characterizing the invasive properties in breast cancer .....	79
Chapter 4. MORPHOLOGICAL AND MOLECULAR-BIOLOGICAL FEATURES OF TUMOR ASSOCIATED WITH ITS INVASIVE PROPERTIES IN BREAST CANCER.....	87
CONCLUSION .....	102
REFERENCES .....	105
ABBREVIATIONS .....	123