

DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-56-61

УДК: 618.19-006.6-091.8:576.36

## ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ЭКСПРЕССИИ МАРКЕРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ИНВАЗИВНЫМ КЛЕТОЧНЫМ РОСТОМ, ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.В. Крахмаль<sup>1</sup>, М.В. Завьялова<sup>1,2,3</sup>, В.М. Перельмутер<sup>1,2</sup>, С.В. Вторушин<sup>1,2</sup>,  
Е.М. Слонимская<sup>1,2</sup>, Е.В. Денисов<sup>2,3</sup>

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск<sup>1</sup>  
Томский НИИ онкологии, г. Томск<sup>2</sup>

Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск<sup>3</sup>  
634050, г. Томск, Московский тракт, 2, e-mail: [krakhmal@mail.ru](mailto:krakhmal@mail.ru)<sup>1</sup>

### Аннотация

Статья посвящена изучению особенностей экспрессии маркеров, ассоциированных с инвазивным клеточным ростом, при раке молочной железы. В исследование был включен операционный материал от 107 пациенток с инвазивной карциномой неспецифического типа молочной железы, не получавших неoadъювантной терапии. В ходе исследования было выявлено, что ряд маркеров, имеющих отношение к инвазивному опухолевому росту, характеризуется наличием выраженного гетерогенного характера экспрессии во всех исследованных случаях. Изучение экспрессионных особенностей маркеров, связанных с инвазией при карциноме молочной железы, показало, что способностью к инвазивному росту в разные временные периоды обладают не все клетки, однако сам факт выявления позитивной экспрессии изучаемых маркеров в ткани новообразования указывает на наличие более агрессивных свойств и высокий потенциал опухоли к осуществлению инвазии.

**Ключевые слова:** гетерогенность экспрессии, инвазия, рак молочной железы.

Наличие у злокачественной опухоли инвазивных свойств напрямую определяет развитие у пациента как лимфогенного, так и гематогенного метастазирования, поскольку известно, что инвазия представляет собой первый шаг на пути прогрессирования опухолевой болезни [1–5]. Морфологические проявления инвазии достаточно широко варьируют и могут быть представлены различными опухолевыми структурами: широкие солидные поля клеток, короткие тяжи из нескольких клеток, образования сферической формы, структуры с просветами в центре и расположенные поодиночке в опухолевой строме дискретные группы опухолевых клеток [3, 6]. Наиболее ярко данные морфологические проявления представлены при инвазивном раке молочной железы, в связи с чем карцинома молочной железы вызывает особый интерес при исследовании свойств опухоли, определяющих ее инвазивность. Изучение данной литературы относительно разных механизмов инвазивного роста опухоли и диагностики наличия инвазивных свойств опухолевых элементов при злокачественных новообразованиях различных локализаций, в том числе при раке молочной железы, позволило разделить молекулы, имеющие отношение к инвазивным свойствам опухоли, на 3 группы. Первую группу составили молекулы, имеющие отношение к «подготовке» клеток, осуществляющих инвазию, – так называемые маркеры

эпителиально-мезенхимального перехода: транскрипционные факторы Snail и Twist, β-катенин, виментин. Вторую группу представили молекулы, которые абсолютно необходимы для осуществления инвазии мезенхимального типа, среди них – матриксные металлопротеиназы 2 и 9 типов (MMP2, MMP9), β1 и β3 интегрин. Третью группу составили ростовые факторы, их рецепторы, сигнальные белки, которые описывают в литературе в связи с изучением процессов инвазивного роста. К ним были отнесены эпидермальный фактор роста (EGF), рецептор к эпидермальному фактору роста (EGFR) и фактору роста фибробластов 1 (FGFR1), сигнальные белки Rac1, RhoA [1, 2, 3, 7, 8, 9, 10]. Изучение особенностей экспрессии обозначенных маркеров инвазивного клеточного роста при раке молочной железы может показать наличие в ткани опухоли инвазивных свойств, определяющих более агрессивный фенотип новообразования, и выявить потенциал карциномы к прогрессирующему процессу.

### Материал и методы

В исследование были включены 107 пациенток, больных раком молочной железы стадии T<sub>1-4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub>, в возрасте от 29 до 85 лет, проходивших лечение в отделении общей онкологии Томского НИИ онкологии с 2010 по 2012 г. Неoadъювантная терапия не проводилась. Оперативное пособие выполнялось в

объеме радикальной мастэктомии и секторальной резекции молочной железы с аксиллярной лимфаденэктомией. Выполнялось морфологическое исследование операционного материала. Гистологическому исследованию подвергалась ткань первичной опухоли, ткань молочной железы вне новообразования и линии резекции. Обработка материала, изготовление гистологических препаратов осуществлялись по стандартной методике, окраска препаратов проводилась гематоксилином и эозином. Гистологический тип рака устанавливался согласно рекомендациям ВОЗ (Женева, 2012). В исследование включались только случаи с инвазивной карциномой неспецифического типа молочной железы. В инфильтративном компоненте ткани опухоли выделялись альвеолярные, трабекулярные, тубулярные, солидные структуры и дискретные группы опухолевых клеток.

Иммуногистохимическое исследование проводилось по стандартной методике. Для оценки гетерогенности экспрессии маркеров инвазивного роста использовались следующие антитела: Anti-EGFR antibody [EP38Y] ab52894 Abcam (кроличьи моноклональные 1:100); Anti- $\beta$ -catenin antibody [E247] ab32572 Abcam (кроличьи моноклональные 1:200); Anti-Integrin beta 3 antibody [EPR2417Y] ab75872 Abcam (кроличьи моноклональные 1:250); Anti-Integrin beta 1 antibody [4B7R] ab3167 Abcam (мышинные моноклональные 1:20); Anti-MMP2 antibody [6E3F8] ab86607 Abcam (мышинные моноклональные 1:200); Anti-MMP9 (Clone 2C3) Novocastra (мышинные 1:40); Anti-FGFR1 antibody [M5G10] ab824 Abcam (мышинные моноклональные 1:25); Anti-RhoA antibody [1B12] ab54835 Abcam (мышинные моноклональные 1:100); Anti-ETL (EGF) antibody ab12989 Abcam (кроличьи поликлональные 1:100); Anti-Rac1 antibody [O.T.127] ab33186 Abcam (мышинные моноклональные 1:200); Anti-Vimentin antibody Dako (Clone V9, RTU, мышинные моноклональные); Anti-Snail antibody Abcam (кроличьи поликлональные 1:1600); Anti-Twist antibody [Twist2C1a] – ChIP Grade ab50887 Abcam (мышинные моноклональные 1:50).

В каждом из присутствующих типов структур паренхиматозного компонента первичной опухоли инвазивной карциномы неспецифического типа молочной железы оценивали наличие или отсутствие экспрессии вышеобозначенных маркеров, ассоциированных с инвазивными свойствами ткани новообразования. В случаях наличия в опухолевых структурах экспрессии определяли её характер. Случаи, при которых все опухолевые клетки имели положительную экспрессию, оценивались как случаи с гомогенным типом экспрессии, если же не все опухолевые клетки в различных структурах опухолевой ткани характеризовались наличием позитивной экспрессии, то говорили о гетерогенном типе экспрессии. Кроме того, оценивались интенсивность экспрессии в баллах (1 балл –

слабо выражена, 2 балла – умеренно выражена, 3 балла – резко выражена) и наличие усиления экспрессии маркеров в различных сегментах и по периферии многоклеточных структур (инвазивный фронт).

Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ Statistica 6.0 for Windows. Применялся дисперсионный анализ, критерий  $\chi^2$ . Обсуждались результаты с достоверностью различий при  $p < 0,05$  и с тенденцией различий при  $p < 0,1$ .

### Результаты и обсуждение

В ходе проведенного морфологического исследования ткани первичной опухоли инвазивной карциномы неспецифического типа молочной железы было обнаружено, что ряд маркеров, имеющих отношение к инвазивному клеточному росту, характеризуется наличием выраженного гетерогенного характера экспрессии во всех исследованных случаях. Это заключение относится к таким маркерам, как транскрипционный фактор Twist, сигнальный белок Rac1, интегрины  $\beta 1$  и  $\beta 3$ , MMP9. Гетерогенный тип экспрессии виментина был отмечен более чем в 80 % случаев в многоклеточных структурах опухоли, среди которых альвеолярные, тубулярные, трабекулярные и солидные структуры. Гетерогенность экспрессии остальных исследуемых маркеров находилась в пределах от 30 до 50 % случаев. В результате изучения особенностей экспрессии маркеров было выявлено, что наименьший процент случаев с гетерогенным типом экспрессии наблюдался при оценке сигнального белка RhoA, соответственно, для него был более характерен гомогенный тип экспрессии.

Анализ частоты обнаружения гетерогенного характера экспрессии изучаемых маркеров в разных структурах паренхиматозного компонента опухоли молочной железы показал, что солидные структуры несколько отличаются от всех остальных. В них наиболее часто наблюдалась гетерогенная экспрессия фактора транскрипции Snail и  $\beta$  катенина (табл. 1).

В ходе данного исследования было проведено изучение особенностей экспрессии маркеров в многоклеточных структурах опухоли (альвеолярные, тубулярные, трабекулярные, солидные структуры). Выявление гетерогенного типа экспрессии позволяло говорить о наличии инвазивного фронта в указанных структурах. Судить об этом можно было по наличию более выраженной экспрессии или, наоборот, по ее отсутствию в клетках инвазивного фронта. В результате не были обнаружены изменения экспрессии транскрипционных факторов Snail, Twist, белка Rac1, которые можно было бы интерпретировать как наличие фронта инвазии в исследуемых структурах. Исключение составляли солидные структуры, в которых этот признак наблюдался в 4 % случаев по экспрессии Snail. В

Таблица 1

**Наличие гетерогенности экспрессии маркеров, характеризующих инвазивные свойства опухоли, в разных структурах инфильтративного компонента инвазивной карциномы неспецифического типа молочной железы**

Маркер	Количество больных, абс.ч., %				
	Альвеолярные структуры	Тубулярные структуры	Трабекулярные структуры	Солидные структуры	Группы клеток
				53/82 (65 %)	
Snail	26/53 (49 %)	10/24 (42 %)	20/45 (44 %)	$p_1=0,03$ $p_2=0,02$ $p_3=0,03$ $p_5=0,01$	27/ 59 (46 %)
Twist	12/12 (100 %)	3/3 (100 %)	3/3 (100 %)	26/26 (100 %)	5/5 (100 %)
Rac1	26/26 (100 %)	6/6 (100 %)	15/15 (100 %)	63/63 (100 %)	20/20 (100 %)
RhoA	4/56 (7 %)	3/31 (9 %)	5/51 (9 %)	6/68 (9 %)	3/43 (7 %)
Интегрин $\beta 1$	15/15 (100 %)	6/6 (100 %)	9/9 (100 %)	27/27 (100 %)	4/4 (100 %)
Интегрин $\beta 3$	11/11 (100 %)	9/9 (100 %)	12/12 (100 %)	68/68 (100 %)	64/64 (100 %)
MMP2	4/63 (6 %)	5/38 (14 %)	7/63 (11 %)	12/72 (17 %)	$p_1=0,02$ 5/42 (12 %)
MMP9	8/8 (100 %)	12/12 (100 %)	9/9 (100 %)	33/33 (100 %)	14/14 (100 %)
EGF	14/16 (88 %)	13/15 (87 %)	18/20 (90 %)	51/58 (87 %)	33/37 (89 %)
EGFR	8/19 (42 %)	4/10 (40 %)	16/30 (53 %)	41/66 (62 %)	21/47 (45 %)
FGFR1	6/35 (17 %)	3/24 (12 %)	7/38 (18 %)	8/36 (22 %)	7/25 (28 %)
$\beta$ -катенин	19/36 (53 %)	24/43 (56 %)	32/63 (51 %)	54/82 (66 %)	$p_5=0,001$ 29/66 (44 %)
Виментин	7/8 (88 %)	7/8 (88 %)	8/8 (100 %)	21/22 (95 %)	0/2 (0 %)

Таблица 2

**Наличие усиления экспрессии маркеров инвазии по фронту в разных структурах инфильтративного компонента инвазивной карциномы неспецифического типа молочной железы**

Маркер	Количество больных, абс.ч., %			
	Альвеолярные структуры	Тубулярные структуры	Трабекулярные структуры	Солидные структуры
Snail	0/53 (0 %)	0/24 (0 %)	0/45 (0 %)	2/53 (4 %)
Twist	0/12 (0 %)	0/3 (0 %)	0/3 (0 %)	0/26 (0 %)
Rac1	0/26 (0 %)	0/6 (0 %)	0/15 (0 %)	0/63 (0 %)
RhoA	55/55 (100 %)	28/30 (93 %)	45/48 (94 %)	64/68 (94 %)
Интегрин $\beta 1$	13/14 (93 %)	5/6 (83 %)	9/9 (100 %)	26/27 (96 %)
Интегрин $\beta 3$	1/11 (9 %)	1/9 (11 %)	1/12 (8 %)	14/68(21 %)
$\beta$ -катенин	2/7 (29 %)	2/9 (22 %)	7/26 (27 %)	21/59 (36 %)
MMP2	1/4 (25 %)	1/4 (25 %)	1/6 (17 %)	0/42 (0 %) $p_1=0,001$ $p_2=0,001$ $p_3=0,004$
MMP9	0/8 (0 %)	1/9 (11 %)	0/9 (0 %)	3/33 (9 %)
EGF	4/11 (36 %)	3/10 (30 %)	1/10 (10 %)	12/45 (27 %)
EGFR	1/1(100 %)	0/10 (0 %)	0/30 (0 %)	8/33 (24 %) $p_2=0,04$ $p_3=0,002$
FGFR1	33/35 (94 %)	23/23 (100 %)	37/39 (95 %)	32/35 (91 %)
Виментин	7/7 (100 %)	3/6 (50 %)	2/8 (25 %)	8/20 (40 %) $p_1=0,005$

противоположность этому усилению экспрессии в одном из сегментов структур маркеров RhoA, интегрин  $\beta 1$  и FGFR1 наблюдалось в большинстве случаев во всех многоклеточных структурах (более 90 %). Наличие инвазивного фронта по экспрессии интегрин  $\beta 3$  и  $\beta$  катенина наблюдалось с одинаковой частотой в разных структурах паренхиматозного компонента карциномы молочной железы (табл. 2).

### Заключение

Данные литературы указывают на наличие молекул, являющихся очень чувствительными индикаторами инвазивного роста. К ним, в частности, относят экспрессию рецепторов к половым гормонам на опухолевых клетках при раке молочной железы. В литературе имеется информация о потере способности группой опухолевых клеток, прорастающих базальную мембрану, экспрессировать рецепторы к эстрогенам [11]. На наш взгляд, это обусловлено тем, что опухолевые клетки в процессе инвазии могут терять способность к пролиферации и выполнению специализированных функций, в частности к экспрессии рецепторов к половым гормонам. Данный факт позволяет предположить, что обнаруженная нами в результате исследования гетерогенность экспрессии маркеров, ассоциированных с инвазивными свойствами новообразования, вполне ожидаемо указывает на тот факт, что способностью к инвазивному росту в каждый отрезок времени обладает лишь часть опухолевых клеток.

Проявлением наличия активного процесса инвазии в многоклеточных структурах должно быть формирование инвазивного фронта, представляющего собой группы клеток, в которых либо экспрессируются молекулы, участвующие в инвазии, либо наблюдается усиление экспрессии или подавление экспрессии «маркеров-индикаторов» инвазивного роста. В результате нашего исследования не были обнаружены изменения экспрессии Snail, Twist и Rac1, которые можно было расценить как наличие

фронта инвазии в различных опухолевых структурах. По-видимому, экспрессия этих молекул не является маркером активной инвазии – состояния, в котором пребывают опухолевые клетки инвазивного фронта многоклеточных структур на момент исследования. Усиление экспрессии в одном из сегментов структур RhoA, интегрин  $\beta 1$  и FGFR1 было отмечено в большинстве случаев во всех многоклеточных структурах (более 90 %). Маловероятно, что большинство всех структур находится в состоянии активной инвазии. Не исключено, что, поскольку эти молекулы участвуют не только в инвазии, но и во многих других клеточных процессах, то, по-видимому, данные особенности экспрессии, позволяющие говорить о фронте, с одной стороны, могут быть всего лишь проявлением гетерогенности экспрессии, а с другой – обусловлены всей совокупностью клеточных процессов, маскирующих инвазивность. Экспрессия интегрин  $\beta 3$ ,  $\beta$  катенина, MMP2 и EGF характеризовалась более выраженной вариабельностью – от 9 до 45 % случаев. Быть может, именно по этим маркерам наличие фронта инвазии в структурах в большей степени связано с инвазивным ростом.

Исследование экспрессионных особенностей маркеров, связанных с инвазивными свойствами опухоли при инвазивной карциноме неспецифического типа молочной железы, показало, что способностью к инвазивному росту в разные временные периоды обладают не все клетки, однако сам факт выявления позитивной экспрессии изучаемых маркеров в ткани новообразования указывает на наличие более агрессивных свойств и высокий потенциал опухоли к осуществлению инвазии.

*Исследование выполнено в рамках гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МД-9084.2016.7 «Разработка новых подходов к прогнозированию резистентности гормонотерапии у больных люминальным раком молочной железы на основании оценки клиничко-морфологических и молекулярно-генетических параметров опухоли» (договор № 14.W01.16.9084-МД) от 14.03.2016.*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова А.Ю. Пластичность механизмов миграции опухолевых клеток: приобретение новых свойств или возврат к «хорошо забытым» старым. Биохимия. 2014; 79 (9): 1169–1187.
2. Чикина А.С., Александрова А.Ю. Метастазирование: клеточные механизмы и их регуляция. Молекулярная биология. 2014; 48 (2): 195–213.
3. Friedl P., Locker J., Sahai E., Segall J.E. Classifying collective cancer cell invasion. Nat Cell Biol. 2012 Aug; 14 (8): 777–83. doi: 10.1038/ncb2548.
4. Spano D., Heck C., De Antonellis P., Christofori G., Zollo M. Molecular networks that regulate cancer metastasis. Semin Cancer Biol. 2012 Jun; 22 (3): 234–49. doi: 10.1016/j.semcancer.2012.03.006.
5. van Zijl F., Krupitza G., Mikulits W. Initial steps of metastasis: Cell invasion and endothelial transmigration Mutat Res. 2011 Jul-Oct; 728 (1–2): 23–34. doi: 10.1016/j.mrrev.2011.05.002.
6. Krakhmal N.V., Zavyalova M.V., Denisov E.V., Vtorushin S.V., Perelmuter V.M. Cancer invasion: patterns and mechanism. Acta Naturae. 2015 Apr-Jun; 7 (2): 17–28.
7. Condeelis J., Segall J.E. Intravital imaging of cell movement in tumours. Nat Rev Cancer. 2003 Dec; 3 (12): 921–30.
8. Parri M., Chiarugi P. Rac and Rho GTPases in cancer cell motility control. Cell Commun Signal. 2010 Sep 7; 8: 23. doi: 10.1186/1478-811X-8-23.
9. Seguin L., Desgrosellier J.S., Weis S.M., Cheresh D.A. Integrins and cancer: regulators of cancer stemness, metastasis, and drug resistance. Trends Cell Biol. 2015 Apr; 25 (4): 234–40. doi: 10.1016/j.tcb.2014.12.006.
10. Yilmaz M., Christofori G. Mechanisms of motility in metastasizing cells Mol Cancer Res. 2010 May; 8 (5): 629–42. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0139.
11. Man Y.G. Tumor cell budding from focally disrupted tumor capsules: a common pathway for all breast cancer subtype derived invasion? J Cancer. 2010 Jun 2; 1: 32–7.

Поступила 26.02.16  
Принята в печать 29.04.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Крахмаль Надежда Валерьевна**, очный аспирант, ассистент кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: krakhmal@mail.ru. SPIN-код: 1543-6546.

**Завьялова Марина Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России; старший научный сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: zavyalovamv@mail.ru. SPIN-код: 1229-0323.

**Перельмутер Владимир Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России; заведующий отделением патологической анатомии и цитологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: pvm@ngs.ru. SPIN-код: 6252-5319.

**Вторушин Сергей Владимирович**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России; старший научный сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: wtorushin@rambler.ru. SPIN-код: 2442-4720.

**Слонимская Елена Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России; заведующая отделением общей онкологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: slonimskaya@rambler.ru. SPIN-код: 7763-6417.

**Денисов Евгений Владимирович**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: dnsv.ev.@gmail.com. SPIN-код: 9498-5797.

## HETEROGENEOUS EXPRESSION OF MARKERS ASSOCIATED WITH INVASIVE BREAST CANCER

**N.V. Krakhmal<sup>1</sup>, M.V. Zavyalova<sup>1,2,3</sup>, V.M. Perelmuter<sup>1,2</sup>, S.V. Vtorushin<sup>1,2</sup>, E.M. Slonimskaya<sup>1,2</sup>, E.V. Denisov<sup>2,3</sup>**

Siberian State Medical University, Russia, Tomsk<sup>1</sup>

Tomsk Cancer Research Institute, Russia, Tomsk<sup>2</sup>

Tomsk State University, Russia, Tomsk<sup>3</sup>

2, Moskovskiy Tract, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: krakhmal@mail.ru<sup>1</sup>

### Abstract

The paper is devoted to the study of the expression of markers associated with invasive breast carcinoma. The study included a surgical material from 107 patients with invasive carcinoma of the non-specific type of breast cancer who had not previously received neoadjuvant therapy. The study revealed a number of markers related to invasive tumor growth, characterized by a pronounced heterogeneous expression pattern in all cases. Study of the expression of markers associated with invasive breast carcinoma showed that not all cells are able to promote invasive growth in different periods of time, but the fact of detecting the positive expression of the markers in tissue tumors indicates a more aggressive cancer phenotype with a high potential for invasion.

**Key words:** heterogeneous expression, invasion, breast cancer.

### REFERENCES

1. Alexandrova A.Yu. Plasticity of mechanisms of tumor cell migration: the acquisition of new properties, or a return to the "well-forgotten" old features // *Biochemistry*. 2014; Vol. 79 (9): 1169–1187. [in Russian]
2. Chikina A.S., Alexandrova A.Yu. Metastasis: cell mechanisms and their regulation // *Molecular biology*. 2014; Vol. 48, № 2: 195–213. [in Russian]
3. Friedl P., Locker J., Sahai E., Segall J.E. Classifying collective cancer cell invasion. *Nat Cell Biol*. 2012 Aug; 14 (8): 777–83. doi: 10.1038/ncb2548.
4. Spano D., Heck C., De Antonellis P., Christofori G., Zollo M. Molecular networks that regulate cancer metastasis. *Semin Cancer Biol*. 2012 Jun; 22 (3): 234–49. doi: 10.1016/j.semcancer.2012.03.006.
5. van Zijl F., Krupitza G., Mikulits W. Initial steps of metastasis: Cell invasion and endothelial transmigration *Mutat Res*. 2011 Jul-Oct; 728 (1–2): 23–34. doi: 10.1016/j.mrrrev.2011.05.002.
6. Krakhmal N.V., Zavyalova M.V., Denisov E.V., Vtorushin S.V., Perelmuter V.M. Cancer invasion: patterns and mechanism. *Acta Naturae*. 2015 Apr-Jun; 7 (2): 17–28.
7. Condeelis J., Segall J.E. Intravital imaging of cell movement in tumours. *Nat Rev Cancer*. 2003 Dec; 3 (12): 921–30.
8. Parri M., Chiarugi P. Rac and Rho GTPases in cancer cell motility control. *Cell Commun Signal*. 2010 Sep 7; 8: 23. doi: 10.1186/1478-811X-8-23.
9. Seguin L., Desgrosellier J.S., Weis S.M., Cheresh D.A. Integrins and cancer: regulators of cancer stemness, metastasis, and drug resistance. *Trends Cell Biol*. 2015 Apr; 25 (4): 234–40. doi: 10.1016/j.tcb.2014.12.006.
10. Yilmaz M., Christofori G. Mechanisms of motility in metastasizing cells *Mol Cancer Res*. 2010 May; 8 (5): 629–42. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0139.
11. Man Y.G. Tumor cell budding from focally disrupted tumor capsules: a common pathway for all breast cancer subtype derived invasion? *J Cancer*. 2010 Jun 2; 1: 32–7.

Received 26.02.16  
Accepted 29.04.16

## ABOUT THE AUTHORS

**Krakhmal Nadezhda V.**, Postgraduate, Pathologic Anatomy Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: krakhmal@mail.ru. SPIN-code: 1543-6546.

**Zavyalova Marina V.**, MD, DSc, Professor, Senior Researcher of the Department of Pathological Anatomy and Cytology of Tomsk Cancer Research Institute; Head of Pathological Anatomy Department of Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: zavyalovamv@mail.ru. SPIN-code: 1229-0323.

**Perelmuter Vladimir M.**, MD, DSc, Professor of Department of Pathological Anatomy of Siberian State Medical University, Head of Department of Pathological Anatomy and Cytology, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: pvm@ngs.ru. SPIN-код: 6252-5319.

**Vtorushin Sergey V.**, MD, DSc, Professor of Pathological Anatomy Department of Siberian State Medical University; Senior Researcher of the Department of Pathologic Anatomy and Cytology of Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: wtorushin@rambler.ru. SPIN-код: 2442-4720.

**Slonimskaya Elena M.**, MD, Professor, of Department of Oncology of Siberian State Medical University; Head of General Oncology Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: slonimskaya@rambler.ru. SPIN-code: 7763-6417.

**Denisov Evgeny V.**, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: dnsv.ev@gmail.com. SPIN-code: 9498-5797.