

А.Д. Неборець^{1,2},
Л.А. Налескіна¹

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2024.03.172>

ЦИТОАРХІТЕКТОНІКА РІЗНИХ ЗА МОЛЕКУЛЯРНИМ ПІДТИПОМ ПУХЛИН ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ, ОБТЯЖЕНИХ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

¹ Інститут експериментальної
патології, онкології і радіо-
біології ім. Р.Є. Кавецького
НАН України,

² Державне некомерційне
підприємство “Національний
інститут раку”, Київ, Україна

Ключові слова: рак молочної
залози, метаболічний синдром,
цитоархітектоніка, стро-
мальний компонент, гіаліноз,
артефакти ретракції.

Рак молочної залози (РМЗ) — гетерогенна патологія, яка проявляється не лише в особливостях виникнення та перебігу пухлинного процесу, але і в різноманітності морфологічної будови кожної конкретної пухлини, що суттєво ускладнює діагностику, прогноз та вибір лікувальної тактики. Метаболічний синдром (МетС) як один з ключових факторів ризику розвитку РМЗ асоціюється з гіршим прогнозом перебігу захворювання, особливо у жінок постменопаузального періоду (ПМП). В аспекті сучасних поглядів дослідників на морфологію РМЗ в роботі представлені результати власних даних стосовно особливостей росту різних за молекулярним підтипом новоутворень у жінок, хворих на РМЗ, з урахуванням МетС. **Мета:** визначити зв'язок між особливостями архітектоніки РМЗ у пацієнток з різним репродуктивним статусом та наявністю МетС та молекулярно-біологічними характеристиками пухлин для розуміння потенціалу агресивності та подальшого прогнозу захворювання. **Об'єкт і методи:** за форматом “випадок—контроль” проаналізовано клінічний матеріал 47 хворих на РМЗ різних молекулярно-біологічних підтипів (люмінальний А, люмінальний В, Her-2/неу-позитивний) з різним репродуктивним статусом і наявністю МетС. **Результати:** в усіх пацієнтів з пухлинами люмінального А та В підтипів з ознаками гіалінової дегенерації стромальний компонент переважав над епітеліальним і лише в групі Her-2/неу були 2 випадки з протилежним співвідношенням, а також пропорційно рівними обома компонентами. Морфологічне дослідження пухлинної тканини хворих на РМЗ дозволило виявити артефакти ретракції (пустоти), частіше у хворих з МетС, які, за даними літератури, можуть бути результатом взаємодії атипичних клітин з елементами пухлинного мікрооточення та свідчити про несприятливий прогноз. **Висновки:** проведені дослідження дали можливість встановити загальні риси та відмінності злویкісних новоутворень молочної залози різних молекулярних підтипів на основі аналізу репродуктивного статусу пацієнтів та наявності коморбідних метаболічних розладів. Показано, що цитоморфологічні портрети досліджених новоутворень мають певні відмінності як за цитоархітектонікою паренхіматозного компоненту, так і стромі.

Згідно даних ВООЗ та Американської асоціації клінічних онкологів (ASCO) [1], рак молочної залози (РМЗ) займає перше місце серед злویкісних новоутворень у жінок та є однією з основних причин смертності протягом останнього десятиліття [2]. За даними Національного канцер-реєстру України [3], у 2021–2022 рр. захворюваність на РМЗ склала 43,6 на 100 тис., а смертність — 12,1 на 100 тис., крім того, 7,9% з числа вперше виявлених не прожили 1 року. Таким чином, майже третина хворих помирає від цієї патології, а значному відсотку пацієнтів діагноз встановлюється на пізніх стадіях захворювання. Висока захворюваність та летальність пояснюються морфологічною

та молекулярною гетерогенністю РМЗ пацієнток будь-якої вікової категорії, що суттєво ускладнює діагностику, прогноз та вибір оптимальної лікувальної тактики [4].

Експериментальними дослідженнями [5, 6] доведено, що незалежно від гістологічного типу, ступеню диференціювання та молекулярно-біологічного підтипу, РМЗ походить з єдиного епітеліального попередника — мультипотентних стовбурових клітин (МСК), розташованих переважно в кінцевих протоково-часточкових одиницях. МСК можуть давати початок різним типам тканин, а отже і морфологічній структурі пухлини [7]. Саме тому, в IV виданні ВООЗ (2012 р.) [8] гістологічну

класифікацію пухлин молочної залози, попередньо розділених на “протокові” і “долькові”, було фундаментально переглянуто та виокремлено в одну велику групу інвазивних карцином молочної залози неспецифічного типу (Invasive breast carcinoma of no special type — IBC-NST), обґрунтовуючи це тим, що підтверджених даних про гістогенетичні відмінності цих новоутворень немає, а їх фенотипова несхожість свідчить про різні молекулярно-біологічні характеристики [9].

Як відомо, гістологічна верифікація РМЗ залишається провідним методом діагностики та основою прийняття рішень щодо подальшої лікувальної тактики пацієнтів з цим захворюванням [10]. Слід зазначити, що морфологічна діагностика ґрунтується на визначенні особливостей загальної структури новоутворення та його цитоархітекτονіки, а саме: цитоморфологічної характеристики злоякісно трансформованих клітин в утворених ними просторових структурах, особливостей стромального компоненту та наявності в ньому пухлиноасоційованих елементів, епітеліально-стромального співвідношення, а також васкуляризації, інвазії пухлинними клітинами лімфатичних та кровоносних судин, наявності лімфоцитарно-гістіоцитарних інфільтратів, що значно впливає на прогноз та перебіг хвороби [11]. На сьогоднішній день в загальноклінічній практиці лікарям рекомендовано використання V видання Класифікації пухлин молочної залози BOO3 (2019 р.) [12]. У цій редакції включені всі рекомендації щодо класифікації, стадіювання, оцінки резектабельного краю пухлини та експресії молекулярних маркерів. Враховуючи плин часу, звертаємо увагу на те, як змінились погляди фахівців-морфологів на два найбільш розповсюджених типи РМЗ, які за спостереженнями клініцистів становлять до 95% усіх злоякісних новоутворень молочної залози (ЗНМЗ), а саме: IBC NST та інвазивна долькова карцинома (Invasive lobular carcinoma, ILC). Це стосується як паренхіматозного, так і стромального компонентів [13].

Відомо, що IBC NST відноситься до великої гетерогенної групи ЗНМЗ, поширеної у 75–80% хворих на РМЗ [14], яка морфологічно не може бути класифікована як жоден із специфічних гістологічних типів. Більш того, IBC NST характеризується широким спектром гістологічних варіантів, серед яких присутні окремі специфічні морфологічно-функціональні угруповання та моделі: онкоцитарні, світлоклітинні, клітини збагачені ліпідами або глікогеном, сальні карциноми, а також медулярні, з ознаками нейроендокринного диференціювання, плеоморфні та хоріонкарциноматозні, незалежно від ступеня їх диференціювання [15]. З іншого боку, існує ще приблизно 20–25% інвазивних карцином молочної залози, у яких морфологічно можна визначити специфічні характеристики у

більш ніж 90% полів зору пухлиної тканини та класифікувати як “специфічний тип” [16]. До них відносяться долькова, тубулярна, кріброзна, муциозна, мікропапілярна форми, з апокринним диференціюванням та метастатичний рак.

Перше місце в структурі “специфічних” карцином займає ILC, яка охоплює до 15% усіх різновидів РМЗ [11]. Втрата епітеліоцитами долькової карциноми адгезивних властивостей (за рахунок відсутності експресії Е-кадгерину) пояснює її дискоегзивний ріст [17]. ILC, на відміну від IBC NST, частіше метастазують гематогенним шляхом в кістки, легені, вісцеральні органи, а також мозкові оболонки, плевру та очеревину [18, 19]. Таким чином, проведення морфологічного дослідження для встановлення міжпухлинної та внутрішньопухлинної гетерогенності новоутворення з різною архітектоною вкрай важливо для подальшого гістологічного стадіювання злоякісного процесу [20].

Загальновідомо, що стромальний компонент є гістологічно невід’ємною частиною пухлинної тканини із складною композицією різних типів клітин, а саме пухлино-асоційованих фібробластів, макрофагів, імунних клітин, а також волокнистих структур, судин та позаклітинного матриксу [21]. Доведено, що канцерогенез характеризується тісною взаємодією між пухлинними клітинами та елементами строми, і численні експериментальні дослідження [22] свідчать про те, що стромальний компонент пухлини має безпосередній вплив на напрямок злоякісного процесу. Крім того, показано, що протягом розвитку та прогресування РМЗ відбуваються значні зміни в складі екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ), який нагадує ремоделювання в тканинах при загоєнні ран [23]. Збільшення кількості волокнистого компоненту та зростання маси колагену I типу, секретованого активованими фібробластами, призводить до формування так званої “десмопластично зміненої строми” [24]. Підвищений вміст колагену та інших компонентів ЕЦМ робить його щільнішим, що, в свою чергу, сприяє підвищенню агресивності пухлини [25]. У мета-аналізі 12 когортних досліджень [26] вчені прийшли до висновку, що жінки, хворі на РМЗ з вираженим ремоделюванням стромального компоненту пухлини, асоціювалися з гіршим прогнозом у порівнянні з пацієнтками із збідненою строюю (безрецидивна виживаність HR = 1,56, 95%; загальне виживання HR = 1,67, 95%). Тобто, було виявлено особливості строми, які пов’язані з агресивністю пухлини і могли впливати на прогноз перебігу захворювання [27]. Враховуючи це, групою дослідників [28] запропоновано два варіанти характеристики стромального компоненту. В основу яких закладено показники експресії матричних металопротеаз (ММП), їх тканинних інгібіторів, а також інтегринів, цитокінів та toll-like receptors (TLR) з різним впливом

на перебіг РМЗ. Відомо, що ММП продукуються багатьма типами клітин і відповідають за катаболізм майже всіх молекул ЕЦМ. Саме тому, у відповідь на розвиток злоякісного процесу відбувається активація каталітичних ферментів, що призводить до фрагментації та ремоделювання ЕЦМ, забезпечуючи шляхи для міграції пухлинних клітин, а вивільнення біологічно активних факторів росту регулює численні біологічні процеси, в тому числі проліферацію злоякісно трансформованих клітин [29]. Таке стромальне ремоделювання необхідне для забезпечення росту та метастазування пухлини, а також формування її резистентності до хіміотерапії [30]. Таким чином, обґрунтовано концепцію, згідно з якою поетапна динаміка розвитку строми пухлини сприяє збільшенню її агресивності, і показники цих змін можуть бути використані як прогностичні або предиктивні біомаркери [22, 31].

Слід зазначити, що одними з ключових факторів ризику розвитку РМЗ вважаються метаболічні розлади, необхідність врахування яких запропонував ще в минулому сторіччі німецький біохімік, лауреат Нобелівської премії Отто Варбург [32]. Згідно з даними епідеміологічних досліджень [33], спосіб життя, пов'язаний зі зниженою фізичною активністю у поєднанні зі специфічними харчовими звичками (дієта, збагачена жирами, рафінованими вуглеводами та тваринним білком), сприяє розвитку метаболічного синдрому (МетС), який відіграє ключову роль у виникненні РМЗ. Згідно з офіційним визначенням International Diabetes Federation (IDF-2006) [34], поняття “метаболічний синдром” включає в себе декілька компонентів, а саме: абдомінальне ожиріння (основний показник), гіперглікемія, дисліпідемія, гіпертригліцеридемія та артеріальна гіпертензія. За даними Пекінської наглядової організації за хронічними захворюваннями та факторами ризику [35], поширеність МетС у 2017 р. складала 25,6%, а у третини досліджених осіб спостерігалось поєднання як мінімум трьох компонентів даної патології. Доведено, що збільшення кількості компонентів МетС підвищує ризик розвитку ЗНМЗ, особливо у жінок постменопаузального періоду (ММП) ($p < 0,05$) [36].

Саме тому, успіх персоналізованого лікування РМЗ залежить від багатьох умов: інформації щодо факторів ризику у конкретного пацієнта, застосування методів візуалізації, однак головним є визначення морфологічних особливостей пухлини та проведення серії імуногістохімічних досліджень. Саме такий мультидисциплінарний підхід дає можливість ідентифікувати пацієнтів, які потребують більш пильного контролю для попередження рецидиву та розповсюдження метастазів РМЗ.

Таким чином, з одного боку, захворюваність на РМЗ в Україні займає перше місце в структурі онкологічної патології жіночого населення, з ін-

шого — МетС у осіб обох статей варіює в межах від 20 до 35% та в 2,5 рази вищий у жінок, що обумовлено гормональною та віковою залежністю [37]. Незважаючи на те, що морфологія пухлин молочної залози доволі ретельно висвітлена у численних публікаціях клініко-морфологічного напрямку, деякі структурні знахідки при вивченні морфологічної картини новоутворень не знайшли широкого обговорення. Зокрема, недостатньо проводились порівняльні дослідження складових цитоархітектоніки у пухлинах хворих з різними молекулярними підтипами, у тому числі, обтяжених МетС. Не до кінця ясно, що являють собою “пустоти” навколо епітеліальних структур, їх частота в пухлинній тканині. Отже, ці важливі питання спонукали нас до аналізу та пошуку гістологічних патернів у пацієнток із зазначеною коморбідною патологією.

Саме тому, **мета дослідження** полягала у визначенні зв'язку між особливостями архітектоніки РМЗ у пацієнток з різним репродуктивним статусом з наявністю МетС та молекулярно-біологічними характеристиками пухлин. Такий підхід дозволить наблизитися до розуміння потенціалу агресивності пухлинного процесу та визначення на цій підставі прогнозу захворювання.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Оскільки аналіз цитоархітектоніки пухлин хворих на РМЗ проводили на відносно невеликій кількості клінічних спостережень, але при цьому були визначені певні закономірності, отримані на сьогодні результати носять описовий характер, але передбачають подальше продовження досліджень із застосуванням кількісної оцінки частоти визначених морфологічних ознак. До алгоритму власних досліджень на даному етапі входили наступні задачі: проведення рандомізації за віковими, клінічними та гістологічними параметрами залученого у роботу матеріалу (загальна кількість спостережень — 47 випадків) з формуванням 3 груп хворих на основі статусу експресії рецепторів ER/PR, Her-2/neu та Ki-67, відповідно до міжнародного визначення молекулярних підтипів St. Gallen, а саме: люмінальний А, люмінальний В, Her-2/neu-позитивний, (без тричі-негативного). Усі пацієнтки мали I–II стадії захворювання і були відібрані за наявністю ознак МетС, який у складі трьох компонентів спостерігався у переважній більшості хворих. Клініко-морфологічні дані проаналізовано за форматом “випадок-контроль”. Виготовлені за загально відомими вимогами гістологічної техніки [38] препарати пухлин забарвлювали гематоксиліном та еозином з метою визначення особливостей морфологічної будови. Належність пухлин до певного молекулярного підтипу (люмінальний А, люмінальний В, Her-2/neu-позитивний) визначали на підставі даних імуногістохімічного

дослідження експресії рецепторів стероїдних гормонів — ER, PR, Her-2/neu, а також показника проліферативної активності пухлинних клітин Ki-67, які проводили за існуючими стандартами із застосуванням відповідних моноклональних антитіл, що докладно описано в нашій попередній роботі [39]. Визначені морфологічні відмінності у пухлинах хворих на РМЗ представлені в ілюстративному матеріалі.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Слід зазначити, що при дослідженні паренхіматозного компоненту пухлин хворих на РМЗ визначено гетерогенність складових та розташування пухлинних клітин у різних новоутвореннях. Злоякісно трансформовані клітини утворювали солідні осередки, тубулярні, трабекулярні структури (рис. 1, а) або росли у вигляді “ланцюгів” та “цугів” (рис. 1, б) серед десмопластично зміненої сполучної тканини. У переважній більшості пухлин паренхіма складалась із плеоморфних епітеліоцитів, місцями зі світлою цитоплазмою та величиною $\geq$ в 4–5 разів за нормальний лімфоцит. Суттєвих цитоморфологічних особливостей або відмінностей гістоархітекτονіки пухлинної тканини в залежності від віку та наявності супутньої патології не встановлено, проте ознаки десмоплазії та ущільнення волокнистих структур були більш виражені у пухлинах жінок старшого віку та з ознаками MetC.

Незалежно від репродуктивного статусу та наявності MetC стромальний компонент пухлин усіх пацієнток характеризувався спільними ознаками десмопластичних змін: помірно-щільний/щільний

(визначений за інтенсивністю зафарбовування колагенових волокон), неоднорідний за структурою (з наявністю виражених проміжків між колагеновими волокнами). Однак, під час оцінки групи люмінального А (обидві вікові групи) та люмінального В підтипів жінок в ПМП з наявністю MetC, а також люмінального В репродуктивного віку без ознак MetC було виявлено локальний гіаліноз строми та лімфоцитарну інфільтрацію (рис. 2, а–г). За даними літератури [40], локальний (місцевий) гіаліноз — це білкова дистрофія сполучної тканини, внаслідок якої формуються однорідні напівпрозорі щільні маси. Мікроскопічно гіаліноз проявляється втратою фібрилярності пучків колагенових волокон і злиттям їх в однорідну щільну хрящоподібну масу, натомість клітинні елементи (фібробласти) виявляються затиснутими та піддаються атрофії. Основними складовими гіалінової дегенерації є компоненти базальної мембрани (GAG, гіалуронова кислота та протеоглікани), а також ламінін і колаген IV типу [40].

Запропоновано дві можливі теорії формування периваскулярної гіалінізації на прикладі сарком низького ступеня злоякісності [41]. З одного боку, інвазія пухлинних клітин призводить до вивільнення вазоактивних амінів з тучних клітин, підвищуючи тим самим проникність судин. З іншого боку, внаслідок інвазії пухлинних клітин у судини, відбувається пошкодження ендотелію та просякнення плазмою крові, вцілому призводячи до периваскулярної гіалінової дегенерації. Схожі ефекти також спостерігалися нами у Her2/neu-позитивних пухлинах обох вікових груп незалежно від наявності MetC (рис. 3, а, б). Таким чином,

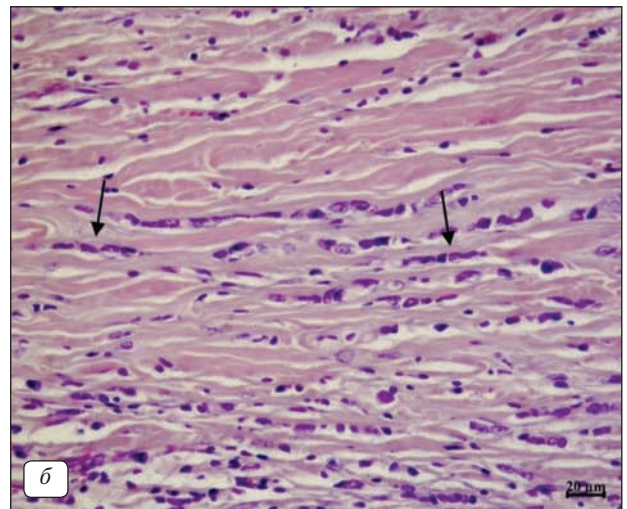
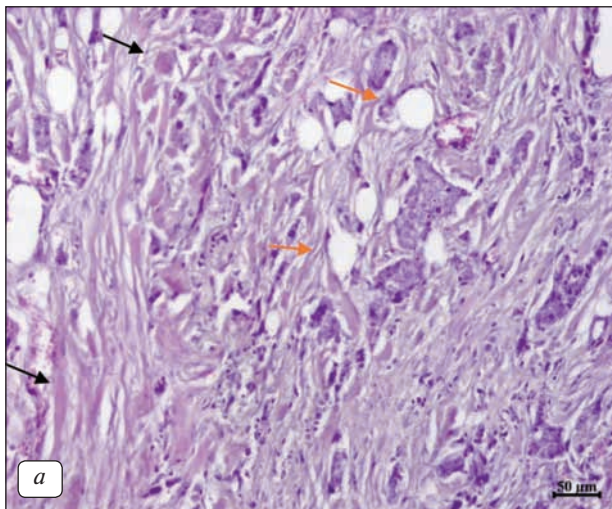


Рис. 1. Різні паренхіматозні клітинні структури у десмопластично зміненій стромі пухлини. Забарвлення гематоксилином та еозином: а — Хв. Б., 71р., MetC+. IBC NST, G2, люмінальний В підтип. Окремі осередки пухлинних клітин розташовані у сполучній тканині, місцями з ознаками гіалінозу (чорна стрілка). Проростання РМЗ у жирову клітковину (помаранчева стрілка) (зб. $\times 20$); б — Хв. Д., 50р., MetC+. ILC, G2, люмінальний В підтип. Серед помірно-щільно розташованих фібрознозмінених волокнистих структур строми розміщені “ланцюги” невеликих за розмірами пухлинних клітин з інтенсивно забарвленими ядрами — чорна стрілка (зб. $\times 40$)

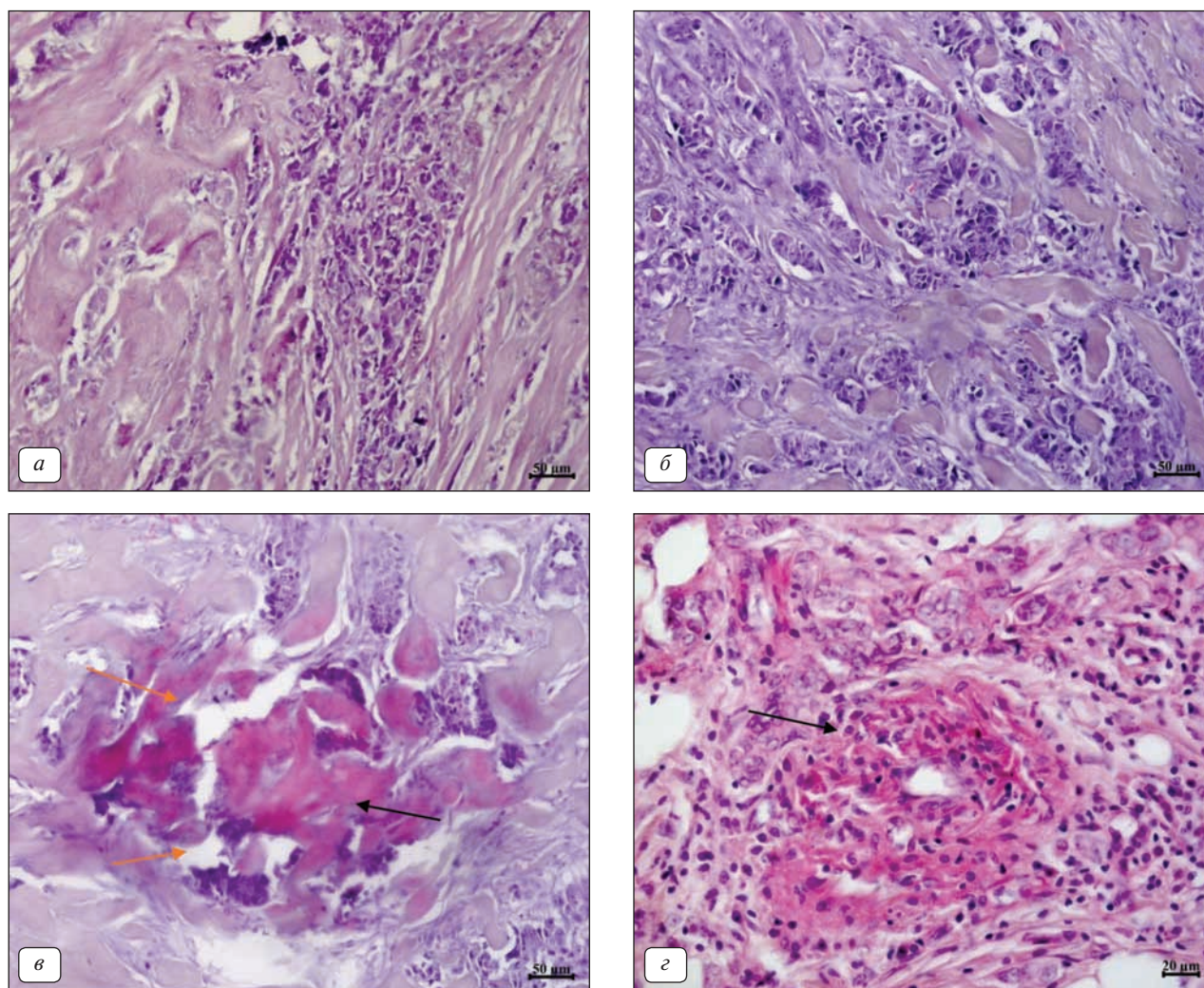


Рис. 2. Прояви гіалінозу у стромальному компоненті різних за молекулярним підтипом пухлин хворих на РМЗ. Забарвлення гематоксилином та еозином: *а* — Хв. П., 47 р., MetC+. IBC NST, G2, люмінальний А підтип. Інвазивний ріст пухлини у стромі з ознаками десмоплазії та вираженого гіалінозу (зліва). Переважання у пухлині сполучнотканинного компоненту (зб. $\times 20$); *б* — Хв. Б., 60 р., MetC+. IBC NST, G2, люмінальний А підтип. Осередки трабекулярних і тубулярних структур серед щільної гіалінізованої стромі (зб. $\times 20$); *в* — Хв. Ч., 44 р., MetC-. IBC NST, G2, люмінальний В підтип. Масивний прояв явища гіалінозу у стромі РМЗ (чорна стрілка). Значна кількість артефактів ретракції в епітеліально- стромальному компоненті (помаранчева стрілка) з переважанням стромі (зб. $\times 20$); *г* — Хв. Р., 65 р., MetC+. IBC NST, G2, люмінальний В підтип. Ділянки гіалінозу (чорна стрілка) та виражена лімфоцитарно-гістіоцитарна інфільтрація стромального компоненту пухлини (зб. $\times 40$)

каскад процесів канцерогенезу в паренхімі регулює процес гіалінізації стромі.

Підтвердження попередніх власних даних є встановлення того факту, що в усіх пацієнтів з пухлинами люмінального А та В молекулярних підтипів з ознаками гіалінової дегенерації стромальний компонент переважав над епітеліальним і лише в групі Her-2/неу були 2 випадки, один з яких виявився з протилежним співвідношенням, інший — з пропорційно рівними обома компонентами.

Крім того, при морфологічному дослідженні нами виявлені артефакти ретракції, тобто наявність перитуморальних щілин, які відокремлюють групи пухлинних клітин від оточуючої стромі.

В гістологічних зрізах пухлинної тканини цей порожній простір частково або повністю оточує зовнішній край “гнізда” пухлинних клітин і може імітувати лімфо-васкулярну інвазію або наявність пухлинних емболів у просвіті судин.

Раніше утворення такої щілини розглядали як артефакт, що виникає внаслідок дефектів фіксації та виготовлення гістологічних зрізів [42]. Однак, пізніше було встановлено, що виникнення ретракційного простору навколо пухлинних структур може бути результатом взаємодій атипичних клітин з елементами пухлинного мікрооточення, зокрема зі стромальними компонентами, і пов'язане з несприятливим прогнозом [43]. На власному гістологічному матеріалі масивні перитумораль-

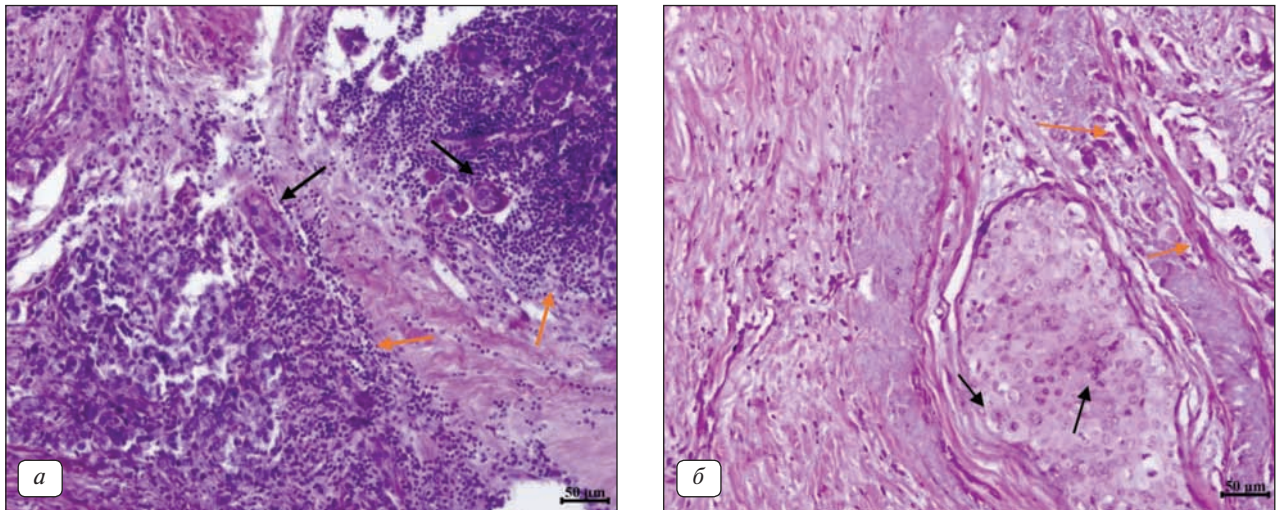


Рис. 3. Наслідки пухлинної прогресії в паренхіматозному та стромальному компонентах: інвазія пухлинних клітин, гіалінізація строми у Her2/neu-позитивних пухлинах. Забарвлення гематоксиліном та еозином: *a* — Хв. Б., 46 р., MetC⁻. IBC NST, G2, Her2/neu-позитивний підтип. Ділянки солідного типу росту, лімфоваскулярна та периневральна інвазія пухлинних клітин (чорна стрілка) строми з ознаками гіалінової дегенерації та лімфоцитарною інфільтрацією (помаранчева стрілка). Епітеліальний компонент переважає над стромальним (зб. $\times 20$); *б* — Хв. Д., 70 р., MetC⁺. IBC NST, G2, Her2/neu-позитивний підтип. Ділянки внутрішньопротокової карциноми з вираженим плеоморфізмом клітин та наявністю атипичних мітозів (чорна стрілка). По периферії протоку визначаються гіаліново-дегенеративно змінені судини (помаранчева стрілка). Стромальний та епітеліальний компоненти в рівних частинах (зб. $\times 20$)

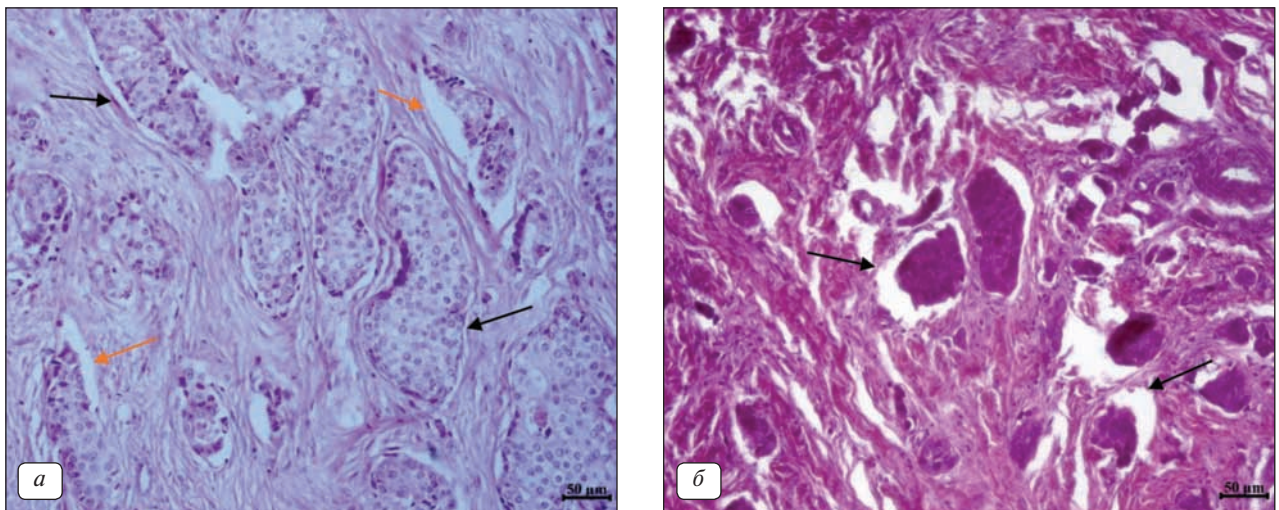


Рис. 4. Перитуморальні простори навколо різних клітинних структур паренхіматозного компоненту пухлин хворих на РМЗ. Забарвлення гематоксиліном та еозином: *a* — Хв. А., 50 р., MetC⁺. IBC NST, G2, люмінальний В підтип. Наявність у пухлині масивних трабекулярних структур (чорна стрілка) та формування навколо них перитуморальних щілин (помаранчева стрілка). Епітеліальний компонент переважає над стромальним (зб. $\times 20$); *б* — Хв. Т., 63 р., MetC⁻. IBC NST, G2, люмінальний А підтип. Солідні осередки пухлинних клітин з “ореолами” артефактів ретракції (чорна стрілка) розташовані у десмопластично зміненій стромі. Стромальний компонент переважає над епітеліальним (зб. $\times 20$)

ні ретракційні простори визначали незалежно від молекулярно-біологічного профілю пухлин (рис. 4, *a*, *б*), але частіше спостерігали у жінок старшої вікової категорії із наявністю MetC. Вважаємо, що для повноцінної оцінки даного явища, як прогностичного критерія, необхідний аналіз більшого за обсягом гістологічного матеріалу на

стандартній вибірці пацієнтів, що буде однією із подальших поставлених нами задач.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Проведене дослідження є першою спробою встановити загальні риси та, особливо, відмінності пухлин різних молекулярних підтипів у хворих на

РМЗ. Дослідження показало, що між цими новоутвореннями існує певна різниця за цитоархитектонікою як паренхіматозного компоненту, так і строми. Більш виражені ознаки агресивного росту пухлин спостерігали у хворих з обтяженим МетС статусом. Маємо сподівання, що продовження досліджень на більшому клінічному матеріалі дозволить розширити спектр візуалізованих характеристик пухлин і виділити у кожній групі пацієнтів комплекси цитоморфологічних маркерів, які сприятимуть персоніфікованому підходу до прогнозу захворювання та призначення адекватного лікування жінкам цих категорій.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Sedeta ET, Jobre B, Avezbakiyev B, *et al.* Breast cancer: Global patterns of incidence, mortality, and trends. *JCO* 2023; **41** (16): 10528–8. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.10528.
2. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Dicker D, *et al.* The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol* 2015; **1** (4): 505–27. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.0735.
3. Cancer in Ukraine, 2022–2023. Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine. Kyiv, 2024. 25. http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_25/index.htm.
4. Kim WG, Cummings MC, Lakhani SR. Pitfalls and controversies in pathology impacting breast cancer management. *Expert Rev Anticancer Ther* 2020; **20** (3): 205–19. doi: 10.1080/14737140.2020.1738222.
5. Gudjonsson T, Villadsen R, Nielsen HL, *et al.* Isolation, immortalization, and characterization of a human breast epithelial cell line with stem cell properties. *Genes Dev* 2002; **16** (6): 693–706. doi: 10.1101/gad.952602.
6. Fridriksdottir AJ, Villadsen R, Morsing M, *et al.* Proof of region-specific multipotent progenitors in human breast epithelia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; **114** (47): E10102–E10111. doi: 10.1073/pnas.1714063114.
7. Rakha E, Toss M, Quinn C. Specific cell differentiation in breast cancer: A basis for histological classification. *J Clin Pathol* 2022; **75** (2): 76–84. doi: 10.1136/jclinpath-2021-207487.
8. Sinn HP, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care* 2013; **8** (2): 149–54. doi: 10.1159/000350774.
9. Skandhan A, Niknejad M, Yap J, *et al.* Invasive breast carcinoma of no special type. Reference article, Radiopaedia. org 2014. <https://doi.org/10.5334/rID-29143> (accessed: 3.08.2024).
10. Breast cancer. Practical guide for doctors. Franko G, Zavalishina L, Pozharsky K (eds). M: Practical medicine 2017. 176 p.
11. Zakhartseva LM, Dyatel MV, Grigorchuk AV. Morphological diagnosis of breast cancer. K: MORION 2007. 72 p. (in Ukrainian)
12. Breast Tumours. WHO Classification of Tumours. WHO Classification of Tumours Editorial Board (eds). Lyon (France): IARC Publications, 2019; 5th Edition, Volume 2. ISBN: 978-92-832-4500-1.
13. Ellis I, Allison K, Dang C, *et al.* Invasive Carcinoma of the Breast Histopathology Reporting Guide 2nd Edition. Sydney (Australia): International Collaboration on Cancer Reporting 2022; 32 p.
14. Rakha E, Tozbikian G. Invasive breast cancer of no special type (NST). PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantductalNOS.html>. (accessed: 3.08.2024).
15. Cho SY, Park SY, Bae YK, *et al.* Standardized pathology report for breast cancer. *J Breast Cancer* 2021; **24** (1): 1–21. doi: 10.4048/jbc.2021.24. e5.
16. Masood S. Breast cancer subtypes: Morphologic and biologic characterization. *Women's Health* 2016; **12** (1): 103–19. doi: 10.2217/whe.15.99.
17. Rakha EA, Patel A, Powe DG, *et al.* Clinical and biological significance of E-cadherin protein expression in invasive lobular carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 2010; **34** (10): 1472–9. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181f01916.
18. Rakha EA, El-Sayed ME, Powe DG, *et al.* Invasive lobular carcinoma of the breast: response to hormonal therapy and outcomes. *Eur J Cancer* 2008; **44** (1): 73–83. doi: 10.1016/j.ejca.2007.10.009.
19. Jain S, Fisher C, Smith P, *et al.* Patterns of metastatic breast cancer in relation to histological type. *Eur J Cancer* 1993; **29A** (15): 2155–2217. doi: 10.1016/0959-8049-(93)90053-i.
20. Volos LI, Dudash AP. Invasive ductal breast carcinoma: morphological features of molecular subtypes. The modern stage of the development of medical education in Ukraine and EU countries: collective monograph 2021; 50–66. doi: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-090-2-3>.
21. Micke P, Strell C, Mattsson J, *et al.* The prognostic impact of the tumor stroma fraction: A machine learning-based analysis in 16 human solid tumor types. *EBioMedicine* 2021; **65**: 103269. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103269.
22. Wu J, Liang C, Chen M, *et al.* Association between tumor-stroma ratio and prognosis in solid tumor patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016; **7** (42): 68954–65. doi: 10.18632/oncotarget.12135.
23. Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med* 1986; **315** (26): 1650–9. doi: 10.1056/NEJM.1986.12253152606.
24. Clocchiatti A, Ghosh S, Procopio MG, *et al.* Androgen receptor functions as transcriptional repressor of cancer-associated fibroblast activation. *J Clin Invest* 2018; **128** (12): 5531–48. doi: 10.1172/JCI99159.
25. Jansson M. The role of stroma-derived substances in breast cancer progression and their function as tumor markers. Umeå (Sweden): Umeå universitet 2022. 63 p.
26. Jiang P, Chen Y, Liu B. Prognostic efficacy of tumor-stroma ratio in women with breast cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Front Oncol* 2021; **11**: 731409. doi: 10.3389/fonc.2021.731409.
27. Gagliano T, Shah K, Gargani S, *et al.* PIK3Cδ expression by fibroblasts promotes triple-negative breast cancer progression. *J Clin Invest* 2020; **130** (6): 3188–204. doi: 10.1172/JCI128313.
28. Eiro N, Gonzalez LO, Fraile M, *et al.* Breast cancer tumor stroma: Cellular components, phenotypic heterogeneity, intercellular communication, prognostic implications and therapeutic opportunities. *Cancers (Basel)* 2019; **11** (5): 664. doi: 10.3390/cancers11050664.
29. Karsdal MA, Nielsen SH, Leeming DJ, *et al.* The good and the bad collagens of fibrosis — Their role in signaling and organ function. *Adv Drug Deliv Rev* 2017; **121**: 43–56. doi: 10.1016/j.addr.2017.07.014.
30. Oskarsson T. Extracellular matrix components in breast cancer progression and metastasis. *Breast* 2013; **22** Suppl 2: S66–S72. doi: 10.1016/j.breast.2013.07.012.

31. Insua-Rodríguez J, Oskarsson T. The extracellular matrix in breast cancer. *Adv Drug Deliv Rev* 2016; **97**: 41–55. doi: 10.1016/j.addr.2015.12.017.
32. Zotov OS. Metabolic syndrome as a factor in the development and course of breast cancer. *Oncology Haematology Chemotherapy* 2023; **1** (80): 3–4. (in Ukrainian)
33. Dong S, Wang Z, Shen K, *et al.* Metabolic syndrome and breast cancer: Prevalence, treatment response, and prognosis. *Front Oncol* 2021; **11**: 629–66. doi: 10.3389/fonc.2021.629666.
34. Alberty G, Zimmet P, Shaw J, *et al.* The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels (Belgium): International Diabetes Federation 2006. 24 p.
35. Fang K, Dong J, Dong Z, *et al.* Prevalence and related factors of metabolic syndrome in Beijing, China. *Obes Facts* 2017; **13** (6), 538–47. doi: 10.1159/000508842.
36. Wang M, Cheng N, Zheng S, *et al.* Metabolic syndrome and the risk of breast cancer among postmenopausal women in North-West China. *Climacteric* 2015; **18** (6): 852–8. doi: 10.3109/13697137.2015.1071346.
37. Kalmykova YS. The prevalence of obesity and metabolic syndrome in young people: The current state of the problem. *Rehabilitation and Recreation* 2023; **14**: 49–55. doi: 10.32782/2522–1795.2023.14.5. (in Ukrainian)
38. Elston CW, Ellis IO, Pinder SE. Pathological prognostic factors in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 1999; **31**: 209–23.
39. Guu S, Michiels S, André F, *et al.* Molecular subclasses of breast cancer: How do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. *Ann Oncol* 2012; **23** (12): 2997–3006. doi:10.1093/annonc/mds586.
40. Augustine D, Rao RS, Patil S. Hyalinization as a histomorphological risk predictor in oral pathological lesions. *J Oral Biol Craniofac Res* 2021; **11** (3): 415–22. doi: 10.1016/j.jobcr.2021.05.002.
41. Groisman GM, Bejar J, Amar M, *et al.* Pleomorphic hyalinizing angiectatic tumor of soft parts. Immunohistochemical study including the expression of vascular endothelial growth factor. *Arch Pathol Lab Med* 2000; **124**: 423–6. doi: 10.5858/2000–124-0423-PHATOS.
42. Acs G, Paragh G, Chuang ST, *et al.* The presence of micropapillary features and retraction artifact in core needle biopsy material predicts lymph node metastasis in breast carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2009; **33** (2): 202–10. doi: 10.1097/PAS.0b013e318185e171.
43. Irie J, Manucha V, Ioffe OB, *et al.* Artefact as the pathologist's friend: Peritumoral retraction in “*in situ*” and infiltrating duct carcinoma of the breast. *Intern J Surg Pathol* 2007; **15** (1): 53–9. doi: 10.1177/1066896906295690.

CYTOARCHITECTONICS OF TUMOURS OF DIFFERENT MOLECULAR SUBTYPES IN PATIENTS WITH BREAST CANCER BURDENED BY METABOLIC SYNDROME

A. Neborets^{1,2}, L. Naleskina¹

¹ RE Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of National Academy of Sciences of Ukraine,

² State non-profit enterprise “National Cancer Institute”, Kyiv, Ukraine

Summary. It has been proven that breast cancer (BC) is a heterogeneous pathology that manifests itself not only in the peculiarities of the onset and course of the tumour process, but also in the diversity of the morphological structure of each specific tumour, which significantly complicates the diagnosis, prognosis and choice of treatment tactics. It has also been established that metabolic syndrome (MetS), as one of the key risk factors for the development of BC, is associated with a poorer prognosis of the disease, especially in postmenopausal women (PMW). **Aim:** to determine the connection between the architectural features of BC in patients of different reproductive status with the presence of MetS and molecular biological characteristics of the tumour, to understand the potential for aggressiveness and further prognosis of the disease. **Object and methods:** the clinical material of 47 patients with breast cancer of different molecular biological subtypes (luminal A, luminal B, Her-2/neu-positive), reproductive status and the presence of MetS

was analysed in a case-control format. **Results:** it was found that in all patients with tumours of luminal A and B subtypes with signs of hyaline degeneration, the stromal component prevailed over the epithelial component, and only in the Her-2/neu group there were 2 cases with the opposite ratio, as well as proportionally equal to both components. Morphological examination of the tumour tissue of patients with BC revealed retraction artefacts (voids), which, according to the literature, may be the result of interactions of atypical cells with elements of the tumour microenvironment and indicate an unfavourable prognosis. **Conclusion:** the study made it possible to establish the common features and differences of breast malignancies of different molecular subtypes based on the analysis of the reproductive status of patients and the presence of comorbid metabolic disorders. It is shown that the cytomorphological portraits of the studied neoplasms have certain differences in the cytoarchitectonics of the parenchymal component and the stroma.

Keywords: breast cancer, metabolic syndrome, cytoarchitectonics, stromal component, hyalinosis, retraction artefacts.

Адреса для листування:

А.Д. Неборець
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології, онкології
і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
E-mail: Anastassiya20@gmail.com

Одержано: 04.08.2024