

О.М. Мартинюк<https://orcid.org/0009-0003-7086-1236>**В.Ф. Чехун**<https://orcid.org/0000-0003-1024-3703>

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2025.04.232>

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПРЕСІЇ CXCL13 У ТКАНИНІ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЇХ ПРОГНОСТИЧНЕ І ПРЕДИКТИВНЕ ЗНАЧЕННЯ

Рак молочної залози (РМЗ) характеризується вираженою біологічною гетерогенністю, що зумовлює відмінності перебігу захворювання, прогнозу та відповіді на лікування. Останніми роками значна увага приділяється ролі імунорегуляторних факторів пухлинного мікрооточення, зокрема хемокінів, у прогресії РМЗ. CXCL13 розглядається як потенційний маркер імунної організації пухлини, однак вікові особливості його експресії та клінічне значення залишаються недостатньо вивченими. **Мета:** вивчити топологію та рівні експресії CXCL13 у тканині РМЗ пацієнток різних вікових груп, а також проаналізувати їхній зв'язок із клініко-патологічними характеристиками пухлинного процесу та ефективністю неоад'ювантної поліхіміотерапії. **Об'єкт і методи:** досліджено біопсійний матеріал пухлинної тканини 120 хворих на РМЗ II–III стадій, які отримували неоад'ювантну поліхіміотерапію за схемою 4АС. Експресію CXCL13 оцінювали методом імуногістохімії з кількісним підрахунком позитивних клітин. **Результати:** показано, що тканина РМЗ пацієнток молодого віку характеризується суттєвим зниженням рівня експресії CXCL13 порівняно з хворими старшими за 45 років. Виявлено, що для вікової групи молодше 45 років кількість CXCL13-позитивних клітин була достовірно меншою у пухлинній тканині хворих на РМЗ II стадії порівняно з показниками хворих III стадії, у хворих із низькодиференційованими новоутвореннями порівняно з пацієнтками з високодиференційованими пухлинами, а також за наявності тричі-негативного і люмінального В молекулярного підтипів. Найвищі показники експресії CXCL13 зареєстровано у групі хворих молодого віку з чутливими до неоад'ювантної поліхіміотерапії пухлинами (ступінь патоморфозу IV та V за критеріями Miller-Payne) ($p < 0,05$). **Висновки:** CXCL13 є важливим компонентом біологічної гетерогенності РМЗ, експресія якого залежить від віку пацієнток, молекулярного підтипу пухлини та відповіді на лікування. Отримані дані свідчать про потенційну прогностичну та предиктивну значущість CXCL13, особливо у хворих молодого віку, що обґрунтовує доцільність подальших досліджень цього хемокіну як маркера перебігу та чутливості РМЗ до медикаментозної терапії.

Ключові слова: рак молочної залози, CXCL-13, неоад'ювантна поліхіміотерапія, прогноз.

Рак молочної залози (РМЗ) залишається однією з найпоширеніших злоякісних пухлин у жінок у всьому світі та провідною причиною онкологічної смертності серед жіночого населення [1]. Попри значний прогрес у ранній діагностиці та лікуванні, РМЗ характеризується вираженою

біологічною гетерогенністю, що зумовлює відмінності перебігу захворювання та відповіді на терапію. Сучасна класифікація РМЗ ґрунтується не лише на морфологічних критеріях, але й на молекулярно-біологічних особливостях пухлин, зокрема на характері експресії гормональних ре-

Ц и т у в а н н я: Мартинюк О.М., Чехун В.Ф. Вікові особливості експресії CXCL13 у тканині раку молочної залози та їх прогностичне і предиктивне значення. Онкологія. 2025. 27, № 4. С. 232–239. <https://doi.org/10.15407/oncology.2025.04.232>

© РН “Академперіодика” of the NAS of Ukraine, 2025. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

цепторів (естрогенових — ER та прогестерононих — PR), статусі рецептора епідермального фактора росту 2 типу (HER2/neu), а також показниках проліферативної активності, насамперед індекси Ki-67. Такий підхід дозволяє виділяти основні молекулярні підтипи РМЗ, які відрізняються за біологічною поведінкою, прогнозом захворювання та чутливістю до системної терапії.

На основі імуногістохімічного профілю та молекулярних досліджень виділяють кілька ключових молекулярних підтипів РМЗ. Люмінальний А підтип характеризується високою експресією ER та/або PR, відсутністю ампліфікації HER2 та низьким рівнем проліферації (низький індекс Ki-67). Цей підтип зазвичай асоціюється з повільним ростом пухлини, сприятливим прогнозом та високою чутливістю до гормонотерапії. Люмінальний В підтип також експресує гормональні рецептори, проте відрізняється вищою проліферативною активністю та може супроводжуватися як негативним, так і позитивним статусом HER2. Пухлини цього підтипу мають більш агресивний перебіг порівняно з люмінальним А, характеризуються вищим ризиком рецидиву та, крім гормонотерапії, часто потребують застосування хіміо- або анти-HER2-терапії [2].

HER2-позитивний підтип визначається наявністю ампліфікації гена *HER2* або надекспресії відповідного білка за відсутності експресії гормональних рецепторів. До впровадження таргетної анти-HER2-терапії цей підтип асоціювався з несприятливим прогнозом, однак сучасні терапевтичні стратегії суттєво покращили клінічні результати у цієї групи пацієнтів [3].

Тричі негативний, або базальний РМЗ характеризується відсутністю експресії ER, PR та HER2. Цей підтип відзначається високою біологічною агресивністю, підвищеною проліферативною активністю, схильністю до раннього метастазування та обмеженими можливостями таргетної терапії [4].

Таким чином, молекулярна класифікація РМЗ має ключове значення для стратифікації пацієнтів, індивідуалізації лікування та прогнозування перебігу захворювання, відображаючи біологічну різноманітність пухлин і визначаючи сучасні підходи до персоналізованої онкології. [5].

Водночас дедалі більше уваги приділяється ролі пухлинного мікрооточення та імунорегуляторних факторів у прогресії РМЗ [6]. Хемокини є важливими медіаторами міжклітинної взаємодії, які залучені не лише до регуляції міграції імунних клітин, але й до контролю проліферації, інвазії та метастазування злоякісно трансформованих клітин [7]. Одним із таких факторів є CXCL-13 — В-клітинний хемокин, який за фізіологічних умов відіграє ключову роль у формуванні вторинних лімфоїдних органів і регуляції гуморальної імунної відповіді.

Останніми роками CXCL13 розглядається як потенційний маркер, залучений до патогенезу злоякісних новоутворень різного гістогенезу, включно з РМЗ. Дані літератури свідчать про участь CXCL13 у регуляції пухлинного росту, ангиогенезу та взаємодії пухлинних клітин із компонентами мікрооточення [8]. При цьому характер експресії CXCL13 у тканині РМЗ залишається предметом дискусій, оскільки наводять як його асоціації з більш агресивними формами захворювання, так і потенційно сприятливий прогностичний вплив у контексті відповіді на лікування [9–11].

Окрему наукову зацікавленість становлять вікові особливості перебігу РМЗ. Відомо, що у пацієнок молодого віку пухлини характеризуються вищою біологічною агресивністю, більшою частотою несприятливих молекулярних підтипів та зниженою чутливістю до стандартних схем терапії [12]. Водночас молекулярні механізми, що лежать в основі вікових відмінностей експресії імунорегуляторних молекул у тканині РМЗ, залишаються недостатньо вивченими.

З огляду на це, актуальним є комплексне дослідження експресії CXCL13 у тканині РМЗ з урахуванням морфологічних, клініко-патологічних та вікових характеристик пацієнок. На особливу увагу заслуговує аналіз взаємозв'язку CXCL13 із молекулярними підтипами РМЗ.

Метою даного дослідження було вивчити топологію та рівні експресії CXCL13 у тканині РМЗ пацієнок різних вікових груп, а також проаналізувати їхній зв'язок із клініко-патологічними характеристиками пухлинного процесу та ефективністю неoad'ювантної поліхіміотерапії.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження ґрунтується на результатах клінічного та лабораторного обстеження 120 жінок, хворих на РМЗ II–III стадій, які проходили лікування на базі Національного інституту раку МОЗ України. Усі пацієнтки, залучені у дослідження дали інформовану згоду на використання клінічних даних у наукових цілях.

Зразки пухлинної тканини (біопсійний матеріал) отримували до проведення неoad'ювантної поліхіміотерапії (НПХТ) (*табл. 1*). Залежно від клінічних показань усім хворим на РМЗ II–III стадії проводили НПХТ і органозберігаючі операції або радикальні мастектомії за Мадденом згідно зі стандартами лікування, затвердженими в Україні. Курси НПХТ включали 4 цикли за схемою АС (доксорубіцин 60 мг/м², ендоксан 600 мг/м² — 1 день, кожен 21 день).

Ефективність НПХТ оцінювали через кожні 2 цикли за даними мамографії згідно з критеріями RECIST 1.1, розподіл хворих представлено у *табл. 2* [13]. Оцінка ступеня лікувального патоморфозу РМЗ у хворих молодого віку, що отримували ліку-

Таблиця 1

Клініко-патологічна характеристика хворих на РМЗ

Характеристики	≤ 45 років		> 45 років	
	n	%	n	%
Кількість пацієнтів	56	46,6	64	53,3
<i>Вік (років)</i>				
Середній вік Коливання віку	39,05 ± 5,9 28–45		64,3 ± 10,5 46–89	
<i>Стадія</i>				
II	20	35,7	20	31,2
III	36	64,3	44	68,8
<i>Категорія N відповідно до TNM</i>				
N0	36	64,3	40	62,5
N1	20	35,7	24	37,5
<i>Молекулярний підтип</i>				
Люмінальний А	16	28,7	16	25,0
Люмінальний Б	20	35,7	22	34,4
Her2/неу-позитивний	10	17,8	14	21,8
Потрійно негативний	10	17,8	12	18,8

Таблиця 2

Ефективність НПХТ за схемою 4AC у хворих на РМЗ згідно критеріїв RECIST 1.1

Клінічна оцінка НПХТ		≤ 45 років		> 45 років	
		N (56)	% (100)	N (64)	% (100)
Чутливі	Повна відповідь	6	10,7	9	14,1
	Часткова відповідь	17	30,4	18	28,1
Резистентні	Стабілізація	18	32,1	21	32,8
	Прогресування	15	26,8	16	25,0

Таблиця 3

Розподіл РМЗ за ступенем лікувального патоморфозу за критеріями Miller-Payne

Клінічна оцінка НПХТ		≤ 45 років		> 45 років	
		N (56)	% (100)	N (64)	% (100)
Резистентні	I	4	7,1	6	9,4
	II	8	14,3	7	10,9
	III	17	30,4	21	32,8
Чутливі	IV	15	26,8	16	25,0
	V	12	21,4	14	21,9

вання за схемою 4AC у неоад'ювантному режимі оцінювали за критеріями Miller-Payne, розподіл хворих за якими наведено у табл. 3 [14].

Для оцінки експресії CXCL-13 у тканині РМЗ використовували гістологічні зрізи (товщина 5–7 мкм) парафінових блоків біопсійного матеріалу. Першим етапом імуногістохімічної реакції була депарафінізація гістологічних зрізів. Для демас-

кування антигенів скельця зі зрізами поміщали у EDTA-буфер (рН 6,0) на водяну баню (Biosan WB-4MS, Латвія) на 20 хв. Імуногістохімічне дослідження експресії молекулярних маркерів проводилося із застосуванням Ultra Vision LP Detection System фірми Thermo Scientific (США) відповідно до протоколу виробника. Для детекції антигена використовували анти-CXCL13 антитіла (RTU, клон ІНС551, GeneAb, Канада).

При проведенні імуногістохімічних досліджень кожного разу ставили контрольні реакції для перевірки специфічності взаємодії антитіл і, таким чином, отримання достовірних результатів. У якості позитивного контролю використовували препарати зі зрізами тканин, у яких було виявлено високий рівень експресії маркеру. Негативним контролем були зрізи пухлин молочної залози, на які не наносили моноклональні антитіла.

Оцінку результатів імуногістохімічних реакцій проводили за допомогою світлового мікроскопу Axio Scope A1 ("Carl Zeiss", Німеччина), при збільшенні x200, Результати виражали у відсотках, які розраховували шляхом підрахунку кількості CXCL-13 позитивних клітин на 1000 проаналізованих клітин у кожному випадку. Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою математичної програми медико-біологічної статистики GraphPad Prism v.8.0 (GraphPad Software Inc., США). Були використані наступні статистичні методи: стандартний описовий і непараметричний. Порівняння достовірності відмінностей середніх величин проводили з використанням U-критерію Манна-Уїтні. Достовірними вважали розбіжності при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Імуногістохімічне дослідження продемонструвало слабо- та середньо-позитивну експресію CXCL13 у клітинах РМЗ з чіткою топографічною організацією та внутрішньопухлинною гетерогенністю. Як видно з даних на рис. 1А та Б, CXCL13 локалізувався переважно в цитоплазмі пухлинних клітин. Забарвлення мало дифузний або дрібнозернистий характер, у частини клітин із помірним перинуклеарним підсиленням сигналу, що може свідчити про активний синтез і секрецію хемокіну. Ядерна експресія CXCL13 не визначалася. У стромальному компоненті РМЗ експресія CXCL13 переважно не визначалася або мала слабо позитивний характер. Чітке обмеження експресії дослідженого хемокіну зловласно трансформованими клітинами створювало контраст між епітеліальним та стромальним компонентами РМЗ, що добре візуалізувалося на препаратах при середньому та високому збільшенні.

Після оцінки результатів імуногістохімічного аналізу експресії CXCL13 у тканині РМЗ встановлено асоціацію показників цієї імунорегуляторної

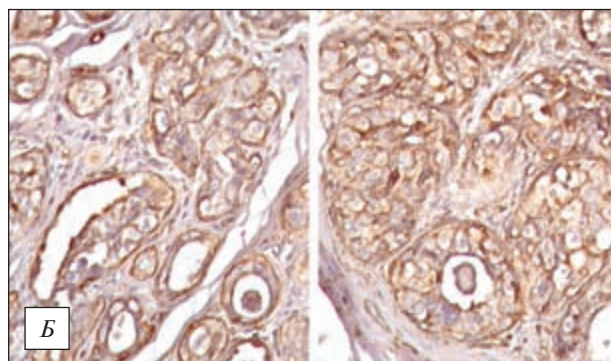
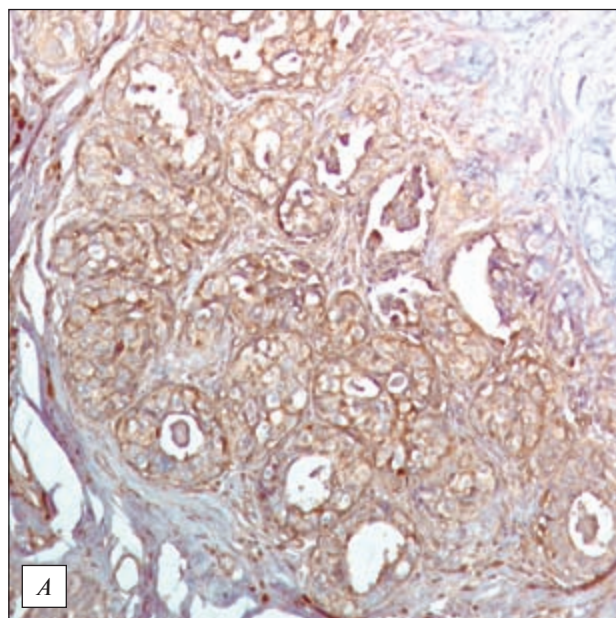
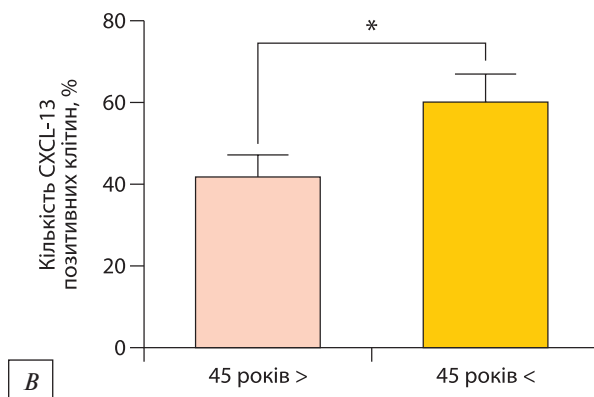


Рис. 1. Експресія CXCL13 у тканині РМЗ. Імуногістохімічна візуалізація експресії CXCL13 у пухлинній тканині РМЗ (А, Б) з переважною цитоплазматичною локалізацією в пухлинних клітинах. Кількісна оцінка рівнів експресії CXCL13 у тканині РМЗ залежно від віку пацієнток (В)



молекули із віком хворих (рис. 1В). Показано, що у пацієнток з РМЗ молодого віку кількість CXCL13-позитивних клітин була на 20,1% ($p < 0,05$) нижчою порівняно із пацієнтками, старшими за 45 років.

Виявлено зв'язок показників експресії CXCL13 із клініко-патологічними характеристиками пухлинного процесу з урахуванням віку пацієнток. Так, показано, що у тканині РМЗ хворих, молодших за 45 років, кількість CXCL13-позитивних пухлинних клітин зростала на 28,6% ($p = 0,05$) у когорті пацієнток із III стадією пухлинного процесу порівняно із групою хворих на РМЗ II стадії. Водночас різниці у показниках експресії цієї молекули залежно від категорії Т не було виявлено у обох вікових групах. Варто зазначити, що характерною особливістю РМЗ хворих старшого віку із метастатичним ураженням регіонарних лімфатичних вузлів було збільшення на 27,5% ($p < 0,05$) кількості CXCL13-позитивних клітин (рис. 2).

Підвищення кількості CXCL13-позитивних клітин на 47,7% ($p < 0,05$) зафіксовано у тканині високодиференційованих новоутворень молочної залози хворих віком до 45 років порівняно із пухлинами помірного ступеня диференціювання (рис. 3). Залежності рівнів експресії CXCL13 від гістологічного типу РМЗ хворих різних вікових груп не встановлено.

Встановлено, що тканина РМЗ тричі-негативного молекулярного підтипу молодих пацієнток, характеризується збільшенням кількості CXCL13-позитивних клітин на 68,04% ($p < 0,05$), 38,9%

($p < 0,05$) та 82,9% ($p < 0,05$) порівняно із тканиною РМЗ люмінального А, люмінального Б та HER2/neu позитивного підтипів відповідно (рис. 4). Водночас у тканині люмінального Б молекулярного підтипу РМЗ хворих, молодших за 45 років, зафіксовано підвищення кількості CXCL13-позитивних клітин на 29,1% ($p < 0,05$) та 443,0% ($p < 0,05$) порівняно із РМЗ люмінального А та HER2/neu-позитивного підтипів хворих цієї ж вікової групи.

Наступним етапом дослідження стала оцінка предиктивного значення експресії CXCL13 у хворих на РМЗ різних вікових груп, що отримували лікування за схемою 4АС у неoad'ювантному режимі (рис. 5). Залежності кількості CXCL13-позитивних клітин від клінічної ефективності лікування за системою RECIST 1.1. не виявлено. З'ясовано, що високий ступінь лікувального патоморфозу за Miller-Payne у тканині РМЗ хворих молодого віку асоціюється із збільшенням на 18,3% ($p < 0,05$) кількості CXCL13-позитивних клітин.

Таким чином показано, що зростання кількості CXCL13-позитивних малігнізованих клітин у пухлинному осередку хворих молодого віку асоціюється із III стадією пухлинного процесу, високим ступенем диференціювання, люмінальним Б та базальним молекулярними підтипами, а також високим ступенем патоморфозу після НПХТ за схемою 4АС.

Аналіз даних топології експресії CXCL13 у тканині РМЗ дозволив встановити, що цей білок експресується переважно трансформованими епіте-

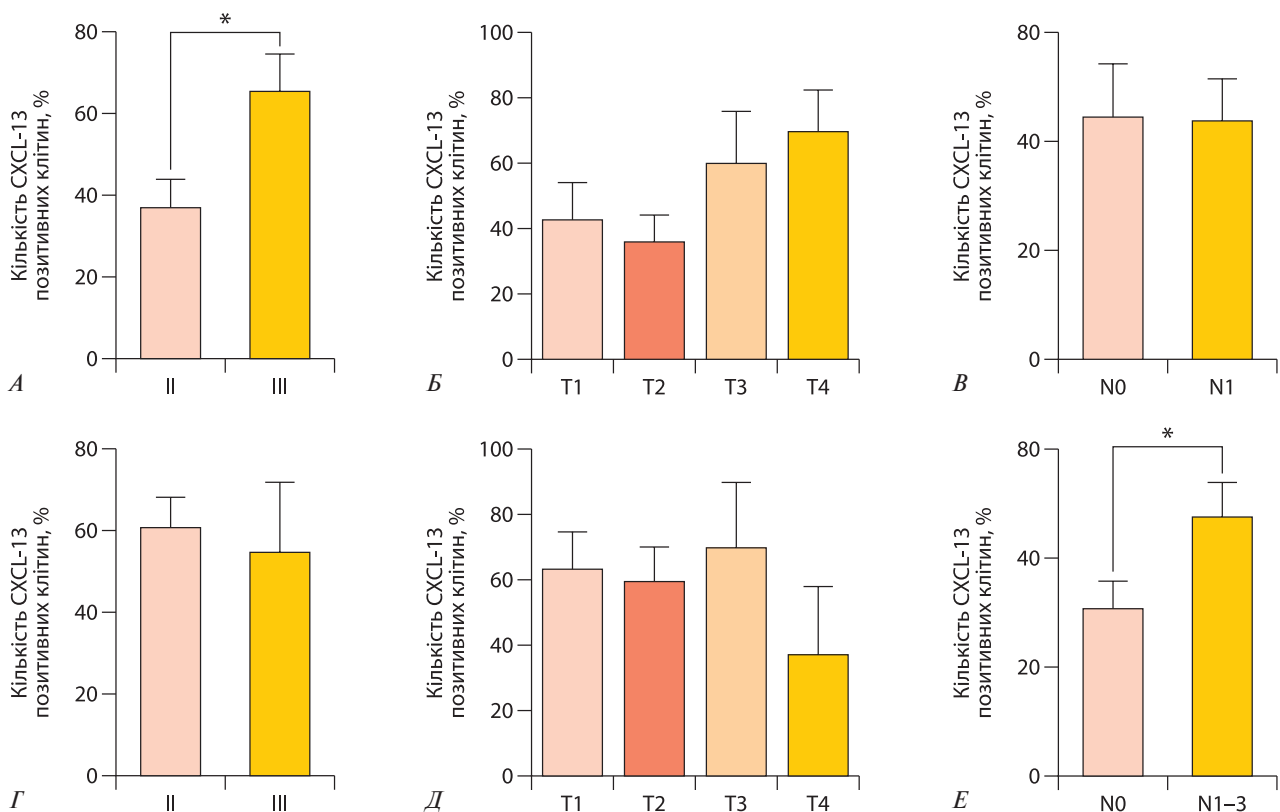


Рис. 2. Зв'язок показників експресії CXCL13 у тканині РМЗ зі стадією пухлинного процесу (А, Д), розміром новоутворень (Б, Е) та статусом регіонарних лімфатичних вузлів (В, Е) хворих молодших (А–Б) та старших (В–Г) за 45 років

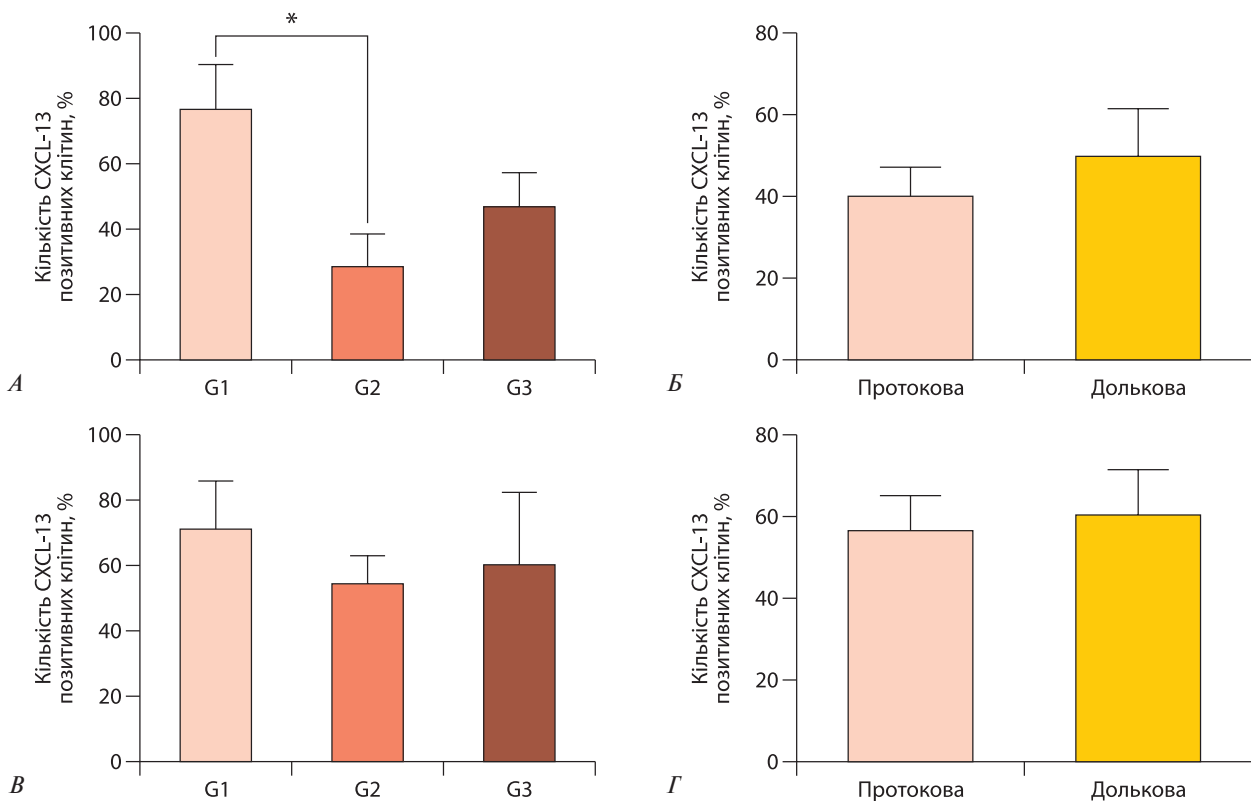


Рис. 3. Зв'язок показників експресії CXCL13 з ступенем диференціювання (А, В) та гістологічним типом (Б, Д) РМЗ хворих молодших (А–Б) та старших (В–Г) за 45 років

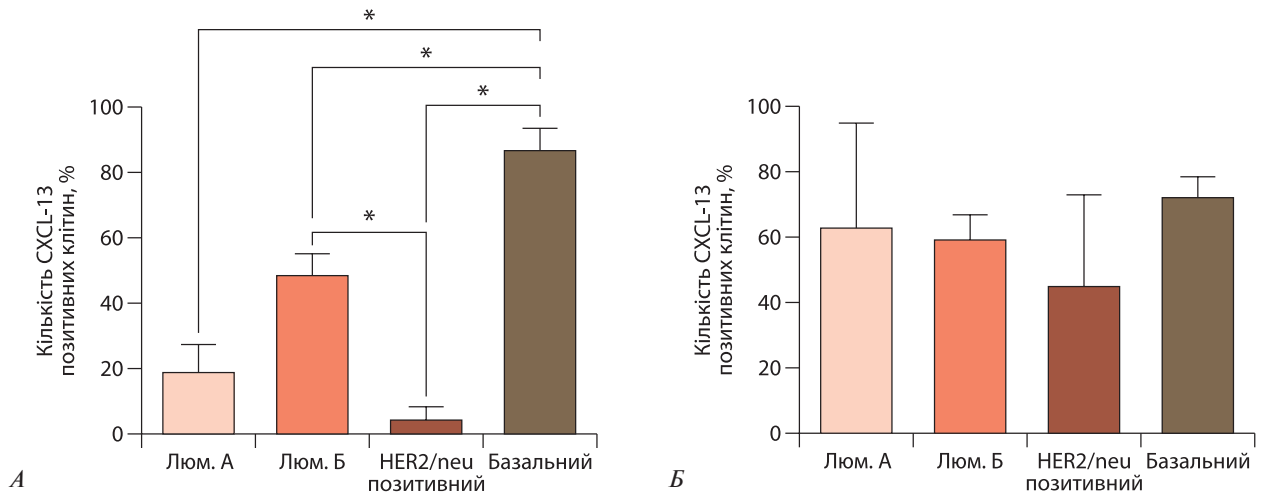


Рис. 4. Зв'язок показників експресії CXCL13 з молекулярним підтипом РМЗ хворих, молодших (А) та старших (Б) за 45 років

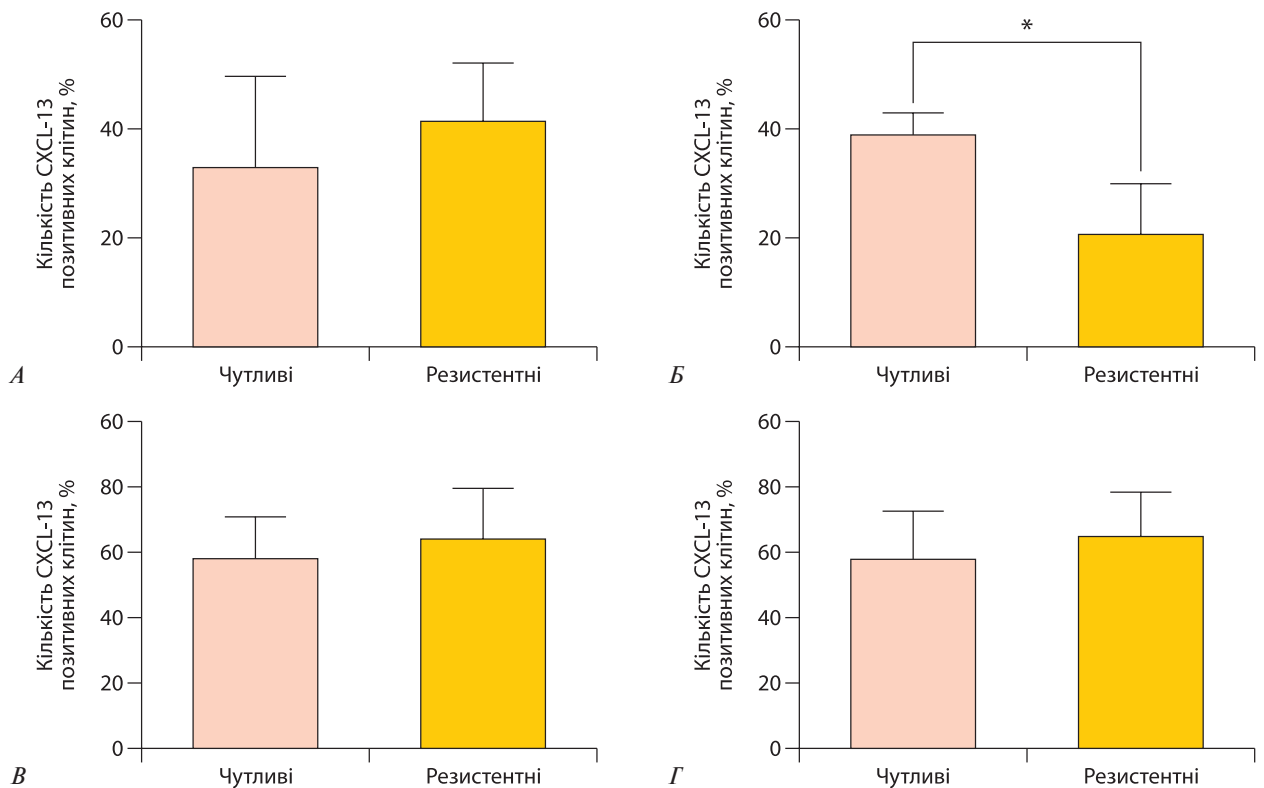


Рис. 5. Зв'язок показників експресії CXCL-13 з клінічним ефектом НПХТ за системою RECIST1.1 (А, В) та ступенем лікувального патоморфозу за Miller-Payne (Б, Г) у хворих молодших (А–Б) та старших (Б–Г) за 45 років

ліальними клітинами з чіткою цитоплазматичною локалізацією та вираженою внутрішньопухлинною гетерогенністю. Виявлений характер експресії узгоджується з даними досліджень, у яких CXCL13 розглядається як молекула, що може синтезуватися безпосередньо пухлинними клітинами, а не лише клітинами імунного мікрооточення РМЗ [10].

Виявлені вікові відмінності експресії CXCL13, зокрема зниження його показників у тканині РМЗ

хворих молодшого віку порівняно зі старшою віковою групою, можуть відображати особливості біології пухлин у різних вікових когортах [15]. Водночас підвищення експресії CXCL13 у молодих пацієнток із III стадією захворювання свідчить про можливу участь цього хемокіну у процесах прогресії РМЗ.

Заслугове на увагу детектована нами асоціація CXCL13 із молекулярними підтипами РМЗ.

Найвища експресія CXCL13 була характерна для базального та люмінального В підтипів РМЗ, які відрізняються підвищеною проліферативною активністю та більш агресивним перебігом пухлинного процесу [16]. Водночас люмінальний В підтип демонстрував проміжні, але достовірно більші показники CXCL13 порівняно з люмінальним А, що може відобразити проміжні біологічні властивості цього підтипу між гормонозалежними та більш агресивними формами РМЗ.

CXCL13 у цьому контексті може виконувати роль медіатора локальної імунної організації, сприяючи рекрутуванню В-лімфоцитів та формуванню імунних ніш у пухлинному осередку. Такий механізм узгоджується з даними літератури, де CXCL13 розглядається як маркер активованого імунного мікрооточення та третинних лімфоїдних структур, що частіше детектуються у біологічно агресивних, але, водночас, імунореактивних новоутвореннях молочної залози [10]. Низька експресія CXCL13 у люмінальному А підтипі РМЗ вірогідно обумовлено низьким проліферативним потенціалом та стабільним гормонозалежним фенотипом цих пухлин.

Цікаво, що експресія CXCL13 у тканині РМЗ молодих пацієнток прямо залежала від ступеня лікувального патоморфозу після неoad'ювантної поліхіміотерапії за схемою 4АС. Це узгоджується з літературними даними, які вказують на потенційну роль CXCL13 як маркера чутливості пухлин до цитостатичної терапії, особливо у біологічно активних, високопроліферативних підтипах РМЗ [17].

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Результати дослідження свідчать, що CXCL13 може розглядатися як важливий компонент біологічної гетерогенності РМЗ, асоційованим із віком пацієнток, клініко-патологічними характеристиками пухлинного процесу, молекулярним підтипом РМЗ та ефективністю лікування. Подальші дослідження необхідні для уточнення молекулярних механізмів дії CXCL13 та оцінки його потенційної прогностичної і предиктивної значущості.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; **71** (3): 209–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, *et al.* Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; **24** (9): 2206–23. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt303>.
3. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, *et al.* Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 testing in breast cancer: ASCO/CAP clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2018; **36** (20): 2105–22. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.8738>.
4. Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, *et al.* Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; **13** (11): 674–90. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.66>.
5. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, *et al.* Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; **406**: 747–52. <https://doi.org/10.1038/35021093>.
6. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; **144** (5): 646–74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
7. Nagarsheth N, Wicha MS, Zou W. Chemokines in the cancer microenvironment and their relevance in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2017; **17** (9): 559–72. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.49>.
8. Argyris DG, Johnson L, Hägglöf T, *et al.* Emerging involvement of CXCL13 in cancer development and progression. *Cytokine Growth Factor Rev* 2025; **87**: 73–88. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2025.12.005>.
9. Dieci MV, Radosevic-Robin N, Fineberg S, *et al.* Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy. *Ann Oncol* 2018; **29** (5): 1315–24. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.10.003>.
10. Gu-Trantien C, Migliori E, Buisseret L, *et al.* CXCL13-producing T follicular helper cells link immune suppression and adaptive immunity in breast cancer. *J Clin Invest* 2017; **127** (10): 3785–99. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.91487>.
11. Rody A, Karn T, Liedtke C, *et al.* A clinically relevant gene signature in triple-negative and basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res* 2011; **13** (5): R97. <https://doi.org/10.1186/bcr3035>.
12. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, *et al.* Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One* 2009; **4** (11): e7695. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007695>.
13. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; **45** (2): 228–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>.
14. Wang W, Liu Y, Zhang H, *et al.* Prognostic value of residual cancer burden and Miller–Payne system after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Gland Surg* 2021; **10** (12): 3211–21. <https://doi.org/10.21037/gs-21-608>.
15. Azim HA Jr, Partridge AH. Biology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res* 2014; **16** (4): 427. <https://doi.org/10.1186/s13058-014-0427-5>.
16. Prat A, Fan C, Fernández A, *et al.* Response and survival of breast cancer intrinsic subtypes following multi-agent neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2015; **154** (2): 359–69. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3610-8>.
17. Dieci MV, Radosevic-Robin N, Fineberg S, *et al.* Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy. *Ann Oncol* 2018; **29** (5): 1315–24. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.10.003>.

AGE-RELATED FEATURES OF CXCL13 EXPRESSION IN BREAST CANCER TISSUE AND THEIR PROGNOSTIC AND PREDICTIVE VALUE

O.M. Martyniuk, V.F. Chekhun

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Summary. Breast cancer (BC) is characterized by pronounced biological heterogeneity, which determines differences in disease course, prognosis, and response to treatment. In recent years, considerable attention has been paid to the role of immunoregulatory factors of the tumor microenvironment, particularly chemokines, in BC progression. CXCL13 is considered a potential marker of tumor immune organization; however, age-related features of its expression and clinical significance remain insufficiently studied. **Aim:** to investigate the topology and levels of CXCL13 expression in BC tissue in patients of different age groups, as well as to analyze their association with clinicopathological characteristics of the tumor process and the effectiveness of neoadjuvant polychemotherapy.

Object and methods: biopsy specimens of tumor tissue from 120 patients with stage II–III BC who received neoadjuvant polychemotherapy according to the 4AC regimen were studied. CXCL13 expression was assessed by immunohistochemistry with quantitative counting of positive cells. **Results:** it was shown that breast cancer tumor tissue of young patients is characterized by a significant decrease in CXCL13 expression levels compared with

patients older than 45 years. It was found that the number of CXCL13-positive cells was significantly lower in the tumor tissue of BC patients younger than 45 years with stage II disease compared to those with stage III disease, in patients with poorly differentiated neoplasms compared to patients with well-differentiated tumors, as well as in the presence of triple-negative and luminal B molecular subtypes. The highest CXCL13 expression levels were recorded in the group of young patients with tumors sensitive to neoadjuvant chemotherapy (pathomorphosis grades IV and V according to the Miller-Payne criteria) ($p < 0.05$). **Conclusions:** CXCL13 is an important component of the biological heterogeneity of breast cancer, the expression of which depends on patient age, tumor molecular subtype, and response to treatment. The obtained data indicate the potential prognostic and predictive significance of CXCL13, especially in young patients, which substantiates the expediency of further studies of this chemokine as a marker of disease course and sensitivity of breast cancer to drug therapy.

Keywords: breast cancer, CXCL-13, neoadjuvant polychemotherapy, prognosis.

Адреса для листування:

Мартинюк О.М.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

E-mail: olenamart81@gmail.com

Одержано: 29.10.2025

Рекомендовано до друку: 04.12.25

Підписано до друку: 02.02.2026