ISSN print 2414-4517, ISSN online 2710-1487, https://ecm.knmu.edu.ua, ecm.journal@knmu.edu.ua

УДК: 616.994.63-036.8:616-006.6-084-036.8

ОСОБЛИВОСТІ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ІНФІЛЬТРАЦІЇ ІМУНОКОМПЕТЕНТНИМИ КЛІТИНАМИ ВТОРИННО-НАБРЯКОВИХ РАКІВ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Білий О.М.[1,2], Яковцова І.І.[3], Івахно І.В.[3], Біла Н.В.[2]

[1]ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», Харків, Україна

[2]Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, Харків, Україна,

[3]Харківський національний медичний університет, Харків, Україна,

Актуальність. Вторинно-набрякові раки грудної залози (ВНРГЗ) характеризуються агресивним клінічним перебігом і потребують поглибленого вивчення молекулярно-біологічних особливостей, серед яких ключове місце займає імунний мікросередовище пухлини. Аналіз інфільтрації імунокомпетентними клітинами може виявити нові прогностичні маркери та мішені для терапії.

Мета. Дослідити особливості інфільтрації CD4+, CD8+, CD20+ лімфоцитами та CD68+ макрофагами вторинно-набрякових раків грудної залози порівняно з ненабряковими формами (ННРГЗ) та оцінити їх зв'язок із клініко-патологічними параметрами і метастатичним потенціалом.

Матеріали та методи. Проведено комплексне патоморфологічне та імуногістохімічне дослідження 45 випадків раку грудної залози: 30 випадків ВНРГЗ (основна група) та 15 випадків місцево-поширених ННРГЗ (група порівняння). Виконано кількісну оцінку інфільтрації вказівними типами клітин та аналіз їх кореляції з молекулярним підтипом, наявністю лімфогенних метастазів та іншими характеристиками.

Етика дослідження. Дослідження проведено відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964–2024), директиви Європейського товариства 86/609 про участь людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009. Учасники дослідження надали інформовану згоду.

Результати. Встановлено, що ВНРГЗ характеризуються достовірно вищим рівнем інфільтрації CD68+ макрофагами порівняно з ННРГЗ ($p<0,05$). Найвища густина макрофагів виявлена в підгрупі тричі негативних ВНРГЗ, що корелювало з агресивнішим перебігом ($p<0,001$). Співвідношення CD4/CD8 ≥1,5 було значимо частішим при ВНРГЗ (46,6 % vs 13,3 % при ННРГЗ, $p<0,05$) та асоціювалося з наявністю метастазів у регіонарних лімфовузлах ($p<0,03$). Абсолютні кількості CD4+, CD8+ та CD20+ клітин не демонстрували значущих відмінностей між групами та чіткого прогностичного значення.

Висновки. Отримані результати свідчать про патогенетично важливу роль макрофагальної інфільтрації у розвитку агресивних форм ВНРГЗ, особливо тричі негативного підтипу. Співвідношення CD4/CD8 визначається як перспективний прогностичний індикатор лімфогенного метастазування при ВНРГЗ. Ці знахідки обґрунтовують доцільність подальшого вивчення імунного мікросередовища для стратифікації ризику та розробки персоналізованих імунотерапевтичних стратегій для пацієнток із вторинно-набряковими раками грудної залози.

Ключові слова: *онкологія, лімфоцитарна інфільтрація, CD68+ макрофаги, CD4/CD8, тричі негативний рак грудної залози, пухлинне мікрооточення.*

Відповідальний автор: Білий О.М.
✉ 82, вул. Григорія Сковороди, м. Харків, 61024, Україна.
E-mail: abely@ukr.net

Corresponding author: Bilyi O.M.
✉ 82, Hryhoriia Skovorody str., Kharkiv, 61024, Ukraine.
E-mail: abely@ukr.net

© Білий О.М., Яковцова І.І., Івахно І.В., Біла Н.В. 2025

CC BY-NC-SA

© Bilyi O.M., Yakovtsova I.I., Ivakhno I.V., Bila N.V. 2025

ISSN print 2414-4517, ISSN online 2710-1487, https://ecm.knmu.edu.ua, ecm.journal@knmu.edu.ua

Цитуйте українською: Білий ОМ, Яковцова ІІ, Івахно ІВ, Біла НВ. Особливості та прогностичне значення інфільтрації імунокомпетентними клітинами вторинно-набрякових раків грудної залози. Експериментальна і клінічна медицина. 2025;94(3):27-36. https://doi.org/10.35339/ekm.2025.94.3.boy

Cite in English: Bilyi OM, Yakovtsova II, Ivakhno IV, Bila NV. Features and prognostic significance of infiltration by immunocompetent cells in secondary edematous breast cancers. Experimental and Clinical Medicine. 2025;94(3):27-36. https://doi.org/10.35339/ekm.2025.94.3.boy [in Ukrainian].

Вступ

Вторинно-набрякові раки грудної залози (ВНРГЗ) є місцево-поширеними вузловими раками грудної залози, що за біологічними характеристиками відрізняються від первинно-набрякових форм, проте мають агресивний клінічний перебіг та гірший прогноз ніж ненабрякові раки грудної залози (ННРГЗ) [1; 2].

Еритема та набряк шкіри грудної залози, спричинені прогресією пухлинного процесу, можуть бути зумовлені емболією лімфатичних судин без позасудинної інвазії дерми, або виникати без наявної пухлинної емболії судин внаслідок інвазивного росту первинного раку, як прояв занедбаного раку [3]. Набряк та запальний процес супроводжують інвазивні раки грудної залози (РГЗ), маючи вплив на їх розвиток, перебіг та наслідок [4; 5].

Основний вплив на запальний процес РГЗ мають імунокомпетентні клітини, пухлинно-асоційовані адипоцити та фібробласти пухлинної строми. Їх вплив здійснюється через інтерлейкіни IL1A, IL1B, IL8, хемокіни, фактори росту, такі як IFNG, TNF-α, NF-κB, TGF-β та інші, а також через активацію прозапальних сигнальних шляхів, що залучені до процесу неоангіогенезу, та спричиняють інвазії, метастазування, пухлинні прогресії [6; 7].

Перебіг РГЗ навіть на пізніх стадіях може залежати від імунних параметрів. Наразі активно розробляється імунна терапія злоякісних новоутворень (ЗН), що реактивує антипухлинну імунну відповідь. Імунотерапія вже впроваджена в клінічну практику окремих ЗН, зокрема меланом і раків легень, та довела свою ефективність. Подальший пошук критеріїв визначення імунного статусу пухлин має сприяти покращенню відповіді на імунотерапію ЗН та РГЗ зокрема [3; 8].

Мета дослідження – визначити особливості інфільтрації імунокомпетентними клітинами вторинно-набрякових раків грудної залози та дослідити їх вплив на клінічний перебіг й окремі молекулярно-біологічні характеристики пухлин.

Матеріали та методи

Проведено патоморфологічне дослідження 45 пацієнток з РГЗ, що були прооперовані в ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» в період 2015–2019 рр.

Пацієнток було поділено на дві групи: до І групи дослідження увійшло 30 пацієнток з ВНРГЗ (T4bN0–3M0), середній вік яких становив [57,8±4,1] року, а ІІ групу (контроль) – 15 пацієнток з місцево-поширеним раком грудної залози без набряку (T3–4N1–3M0), середній вік яких становив [56,8±6,3] року.

Розмір пухлини визначався за даними морфологічного дослідження. У І групі середній діаметр пухлин становив [5,1±0,8] см, в ІІ групі – [4,8±0,7] см.

За гістологічною формою 90 % раків І групи були представлені протоковою карциномою, інші 10 % – часточковою. У групі контролю протоковий рак було діагностовано у 86,6 % випадків, часточковий – у 13,4 %. За ступенем диференціювання в І групі 90,0 % випадків мали

ISSN print 2414-4517, ISSN online 2710-1487, https://ecm.knmu.edu.ua, ecm.journal@knmu.edu.ua

G3 (низькодиференційований), інші 10,0 % – G2 (помірнодиференційований). В II групі переважали G3, що становили 86,6 %.

За даними імуногістохімічного дослідження (ІГХ) трипан-біоптатів у I групі дослідження люмінальний тип А становив 13,3 % (4 випадки), люмінальний тип В – 43,3 % (13 випадків), тричі негативний тип – 26,7 % (8 випадків) та HER2-позитивний – 16,6 % (5 випадків). У групі контролю – люмінальний тип А встановлено у 33,3 % (5 випадків), люмінальний тип В – у 53,3 % (8 випадків), HER2 та тричі негативний типи – у 6,6 % (1 випадок) кожний.

Усім пацієнткам I та II групи була проведена неоад'ювантна поліхіміотерапія (НАПХТ). Також 10 пацієнток I групи отримували терапію ренселексом. Часткова відповідь ВНРГЗ на проведене лікування спостерігалася у 63,4 % (19 випадків) пацієнток та у 36,6 % (11 випадків) відбулася стабілізація процесу (у дослідження не входили випадки з повним терапевтичним патоморфозом).

Оцінка рівня інфільтрації імунокомпетентними клітинами здійснювалась із урахуванням середнього рівня присутності стромальних лімфоцитів згідно з міжнародними рекомендаціями [7; 9]. РГЗ I та II груп були розподілені на ті, що мають високий рівень лімфоцитів, що інфільтрують пухлини (Tumor-Infiltrating Lymphocytes, TILs) (≥60 % від загальної площі пухлини); та ті, що мають низький та помірний рівень TILs (менше 60 %).

ІГХ дослідження проводили з використанням моноклональних антитіл до CD68, CD4, CD20 та CD8 фірми DAKO.

Було підраховано абсолютне число експресуючих маркер-клітин в полі зору мікроскопа при збільшенні ×400. Бралося до уваги середнє число клітин в пухлині (не за методом *hot spot*, підрахунок клітин на межі та поза пухлиною не проводився).

Від пацієнтів отримано інформовану згоду на участь у дослідженні. Проведені дослідження схвалені комітетом з медичної етики ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України».

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакета "MedCalc" 20.009, trial version (MedCalc Software Ltd, Бельгія). Для оцінки зв'язку між ознаками використовували точний критерій Фішера та непараметричний критерій хі-квадрат Пірсона. Отримані значення показників груп дослідження представлені з розрахунком середньої величини та її похибки. Статистично значущими вважали результати за $p<0,05$.

Результати

Серед ВНРГЗ імуноклітинна інфільтрація строми була неоднорідною та коливалась в широких межах від відсутності до наявності дифузного густого інфільтрату за типом строми медулярних РГЗ.

Інфільтрація ВНРГЗ мононуклеарними клітинами понад 60 % від загальної площі пухлини спостерігалась у 20 % (6/30) ВНРГЗ. Достовірно значущої різниці за критерієм рівня інфільтрації між групами дослідження не виявлено, проте наявна слабка тенденція до меншої імуноклітинної інфільтрації ВНРГЗ порівняно з не ННРГЗ *(таблиця)*.

До імуноклітинного інфільтрату ВНРГЗ входили переважно Т-лімфоцити, В-лімфоцити та макрофаги (*рис. 1*).

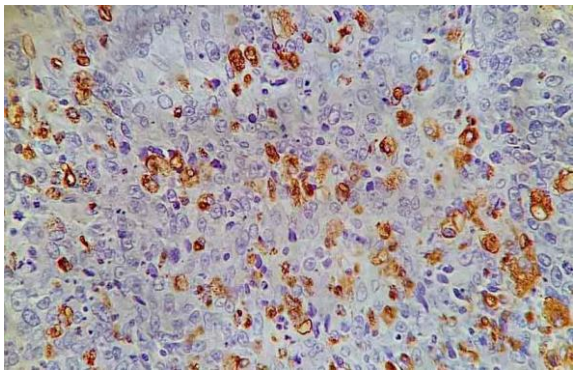

Рис. 1. Вторинно-набряковий рак грудної залози з інфільтрацією макрофагами. Реакція з моноклональними антитілами до CD68, збільшення ×400.

ISSN print 2414-4517, ISSN online 2710-1487, https://ecm.knmu.edu.ua, ecm.journal@knmu.edu.ua

Таблиця. Особливості імуноклітинної інфільтрації вторинно-набрякового раку грудної залози

Морфологічні критерії	Групи дослідження		Вірогідність
	I, n=30	II, n=15	
Імуноклітинна інфільтрація пухлини			
Високий рівень TILs, пацієнтів (%)	6 (20,0)	5 (33,3)	χ^2=0,9; p=0,3
Низький/помірний рівень TILs, пацієнтів (%)	24 (80,0)	10 (66,7)	
Інфільтрація CD68 (за методом hot spot)	52,0±4,1	39,07±4,0	p<0,05
Інфільтрація CD20 (середня в пухлині)	1,3±0,2	1,5±0,3	p>0,05
Інфільтрація CD4 (середня в пухлині)	16,2±2,4	20,3±4,4	p>0,05
Інфільтрація CD8 (середня в пухлині)	11,0±1,6	16,9±3,8	p>0,05
Середнє CD4/ CD8	1,4±0,1	1,07±0,1	p>0,05

Примітка: TILs – Tumor-Infiltrating Lymphocytes, лімфоцити, що інфільтрують пухлини.

Середнє число CD68+ клітин ВНРГЗ становило [52,0±4,1] у полі зору мікроскопа із урахуванням як стромальних, так і інтратуморальних клітин. При порівнянні I та II груп дослідження виявлено, що для ВНРГЗ характерний більший рівень інфільтрації CD68+ клітин *(таблиця)*. Було також виявлено, що найбільший рівень інфільтрації макрофагів спостерігався серед тричі негативних ВНРГЗ. Так середнє число CD68+ клітин серед тричі негативних ВНРГЗ становило [82,8±3,7] та коливалося від 61 до 91 клітин на мм^2, тоді як середнє число CD68+ клітин серед ВНРГЗ люмінального та HER2 типів становило [40,1±2,5] та коливалось від 15 до 70 клітин (p<0,001). Прослідкована тенденція до більшого рівня інфільтрації CD68+ клітин серед метастазуючих ВНРГЗ – [55,9±5,0] порівняно з неметастазуючими – [41,1±5,6], проте різниця не достовірна (p=0,06).

Інфільтрація CD4 була присутня як у стромі пухлини, так і безпосередньо серед пухлинних клітин. Середнє число CD4+ клітин серед ВНРГЗ становило [16,2±13,2] та коливалась від відсутності до 38 клітин в полі зору (при підрахунку середнього числа).

Інфільтрація CD4+ клітин серед ННРГЗ була дещо вища, проте статистично значуще не відрізнялась від ВНРГЗ. Інфільтрація CD8+ клітин була дещо вищою серед ННРГЗ в порівнянні з ВНРГЗ, що в цілому збігається з отриманими результатами дещо більшого рівня лімфоцитарної інфільтрації ННРГЗ порівняно з ВНРГЗ (*таблиця).*

Не виявлена також залежність між абсолютним числом CD4+ чи CD8+ клітин та приналежністю ВНРГЗ та певного імунофенотипу або критерієм метастазування у регіонарні лімфатичні вузли.

При оцінці співвідношення середнього числа CD4+ до CD8+ клітин в кожній з пухлин отримано результат [1,4±0,1] серед ВНРГЗ та [1,07±0,1] серед ННРГЗ. Визначено, що середнє CD4/CD8 ≥1,5 серед ВНРГЗ було в 46,6 % (14/30) спостережень, тоді як серед ННРГЗ – 13,3 % (2/15), різниця достовірна (χ^2=4,8; p<0,05).

Отримано статистично значущу залежність між приналежністю ВНРГЗ до метастазуючих форм за середнього числа CD4/CD8 ≥1,5 (χ^2=5,1, p<0,03) (*рис. 2*). Так, серед метастазуючих ВНРГЗ показник CD4/CD8 ≥1,5 був у 59,1 % (13/22), а серед неметастазуючих ВНРГЗ – лише в 12,5 % (1/8). Проте середнє число CD4/CD8 серед метастазуючих ВНРГЗ не було статистично значущо більшим порівняно з неметастазуючими ВНРГГЗ ([1,44±0,1]та [1,25±0,08] відповідно).

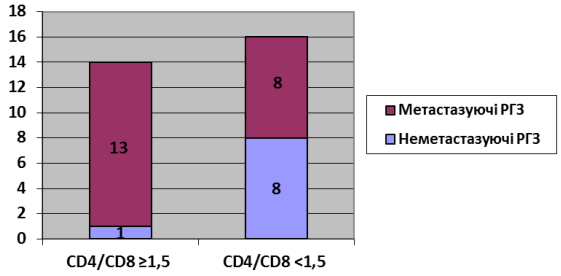

Рис. 2. Розподіл метастазуючих та неметастазуючих ВНРГЗ залежно від показника CD4/CD8 ≥1,5 та CD4/CD8 <1,5 (χ^2=5,1; p<0,05).

ISSN print 2414-4517, ISSN online 2710-1487, https://ecm.knmu.edu.ua, ecm.journal@knmu.edu.ua

Інфільтрація CD20+ клітин, або В-лімфоцитів, спостерігалась у 63,3 % ВНРГЗ. Спостерігалась як інтрафолікулярно в герміногенних та мантійних зонах, так і дифузно, переважно в інтратуморальній стромі. Рівень присутності CD20+ клітин у ВНРГЗ та ННРГЗ був приблизно однаковим та майже не відрізнявся за показником середнього абсолютного числа CD20+ клітин (*таблиця*).

Обговорення результатів

Розвиток і прогресування РГЗ є складним процесом, що залежить від великої кількості факторів: не лише характеристик ракових клітин, але і їх мікрооточення, в якому імуноклітинна інфільтрація відіграє важливу роль [10; 11].

Наявно чимало публікацій, що свідчать про прогностичне значення пухлиноінфільтруючих лімфоцитів (TIL) та макрофагів в РГЗ. У 2015 році була запропонована стандартизація обліку інфільтрації стромальних лімфоцитів [9]. Перевагу в оцінці присутності TIL віддають стромальним лімфоцитам, тому що інтратуморальні лімфоцити присутні далеко не в кожній пухлині та представлені в малій відносній кількості. Згідно з рекомендаціями повинен ураховуватися процент стромальних TIL (відсоток площі лімфоцитів від загальної внутрішньопухлинної площі строми) та не повинні бути враховані зони строми поза межами РГЗ та ділянки некрозу.

Урахування рівня присутності лімфоцитів в РГЗ без згадки про типи клітин має вагоме прогностичне значення, особливо відносно тричі негативного та HER2 типів РГЗ. Також виражена TIL має вплив на кращу відповідь пухлини до НАПХТ зі збільшенням числа випадків повного лікувального патоморфозу пухлини [12; 13]. Високий рівень TIL серед метастазуючих РГЗ асоціюється з кращою безрецидивною, післяметастатичною та загальною виживаністю [14].

Проте існують наукові роботи, що доводять відсутність впливу TIL на перебіг та прогноз РГЗ [15]. За даними Gao Z.H. et al [12], які провели мета-аналіз 33 наукових досліджень із загальним числом 18 170 РГЗ, високий рівень TIL серед люмінальних РГЗ не асоціювався з кращою безрецидивною виживаністю пацієнток. Більш того, серед люмінальних РГЗ високий рівень TIL мав значущу залежність з гіршою загальною виживаністю [12].

За нашими даними, було проведено аналіз саме ВНРГЗ, тобто місцевопоширених вузлових РГЗ, які мали клінічні шкіряні ознаки набрякових раків. Серед досліджених пухлин люмінальні форми становили 56,6 %, що може пояснювати відсутність залежності між високим рівнем інфільтрації пухлини TIL та відсутністю метастазування.

Серед клітин запального інфільтрату РГЗ вагоме значення приділяється CD4 та CD8 лімфоцитам, проте дані наукової літератури щодо прогнозу цих клітин є суперечливими.

CD8+ клітини мають цитотоксичний ефект та є первинними імунними клітинами, що залучені у впізнанні та знищені ракових клітин [16]. Аналіз наукових робіт свідчить про те, що виражена інфільтрація CD8+ клітин асоціюється з кращою загальною та безрецидивною виживаністю пацієнток з або хворих на РГЗ, кращою відповіддю на терапію [11; 16]. Збільшення інфільтрації пухлини CD8+ клітинами є важливою терапевтичною тактикою, що може перевести так звані імуногенно «холодні» пухлини в «гарячі», які краще піддаються впливу імунотерапії [11].

Присутність CD4перевірити правильність написання лімфоцитів може корелювати як з кращим, так і з несприятливим перебігом захворювання. Високий рівень CD4 лімфоцитів асоціюється з метастазуванням РГЗ, а у пацієнток з метастазами в лімфатичні вузли та високим рівнем інфільтрації CD4 лімфоцитів – з несприятливим прогнозом захворювання. Відокремлюють субпопуляції CD4 лімфоцитів, зокрема Th1, що асоціюються з добрим прогнозом та Th17, присутність яких носить

ISSN print 2414-4517, ISSN online 2710-1487, https://ecm.knmu.edu.ua, ecm.journal@knmu.edu.ua

суперечливий характер щодо прогнозу захворювання. Протипухлинний ефект присутності CD4 лімфоцитів може бути пояснений непрямим цитотоксичним впливом на ракові клітини, залученістю до формування імуносупресивного пухлинного мікрооточення [17; 18].

За нашими даними, рівень інфільтрації CD4+ та CD8+ не є серед критеріїв, що притаманні для ВНРГЗ чи їх метастазуванню, проте співвідношення CD4+ клітин до CD8+ клітин ≥1,5 притаманне ВНРГЗ порівняно з ННРГЗ (p<0,05) та асоціюється з метастазуванням ВНРГЗ (p<0,03).

Таким чином, з урахуванням даних літературних джерел [11; 16], в складі запального інфільтрату пухлини високий вміст CD4+ клітин та низький вміст CD8+ можуть свідчити про більш агресивний клінічний перебіг РГЗ. За отриманими даними, саме співвідношення CD4+ клітин до CD8+ клітин є найбільш чутливим показником впливу лімфоцитарної інфільтрації на ознаку метастатичної активності ВНРГЗ.

До складу імунокомпетентних клітин, що інфільтрують пухлину, включені також макрофаги, які часто превалюють у відносній кількості. В окремих РГЗ число макрофагів перевищує 50 % від усіх клітин запального інфільтрату [18].

У нашому дослідженні відносне число макрофагів перевищувало майже у двічі число CD4+, CD8+ та CD20+ лімфоцитів разом узятих, що свідчить про дуже вагому роль макрофагів у протипухлинній імунній відповіді організму. Виявлено також, що саме для ВНРГЗ, порівняно з ННРГЗ, є характерним більш високий вміст макрофагів. В даному досліджені встановлена асоціація між збільшенням інфільтрації пухлини CD68+ клітинами РГЗ та їх приналежності до тричі негативного імунофенотипу (p<0,01), що є агресивними РГЗ. Також виявлена тенденція до більшого рівня інфільтрації CD68+ клітин серед метастазуючих ВНРГЗ (p=0,06).

Отримані результати підтверджують дані наукової літератури щодо впливу макрофагів на біологічний та клінічний перебіг РГЗ. Відомо, що в процесі прогресування РГЗ пухлинно-асоційовані макрофаги викликають пухлинне зростання, сприяють неоангіогенезу, метастазування, регулювання енергетичного метаболізму ракових клітин, активації тих чи інших сигнальних шляхів з формуванням стовбурового фенотипу, епітеліально-мезенхімальній трансформації та ухилянню ракових клітин від імунної системи з відповідно появою резистентності до імунотерапії [18; 19].

Впровадження в клінічну практику імунотерапії, та зокрема інгібіторів контрольних точок (ІКТ), значно змінили онкологію РГЗ. Проте залишається фактом те, що часто пацієнти зі злоякісними новоутвореннями не відповідають на терапію ІКТ, і не є рідкістю поява імунного токсичного ефекту даної терапії. Це обумовлює актуальність подальшого дослідження особливостей та значення «гарячих» та «холодних» пухлин, впливу компонентів пухлинного мікрооточення на відповідь до імунотерапії та перебіг захворювання, необхідність подальшого пошуку індивідуалізованого підходу до терапії пацієнтів з РГЗ із можливим призначенням комбінованої терапії для подолання резистентності до імунотерапії [20].

Висновки

ВНРГЗ порівняно з ННРГЗ характеризувались більшим рівнем інфільтрації CD68+ макрофагів (p<0,05), співвідношенням CD4/CD8 ≥1,5 (p<0,05).

Найбільший рівень інфільтрації макрофагами спостерігався серед тричі негативних ВНРГЗ (p<0,001) порівняно з люмінальними та HER-2 типами: він становив 82,8±3,7. Співвідношенням CD4/CD8 ≥1,5 ВНРГЗ асоціювалося з метастазуванням пухлини у регіонарні лімфатичні вузли (p<0,05).

Такі критерії, як рівень лімфоцитарної інфільтрації, рівень інфільтрації CD4 та CD8 ВНРГЗ мають обмежене діагностичне та прогностичне значення.

ISSN print 2414-4517, ISSN online 2710-1487, https://ecm.knmu.edu.ua, ecm.journal@knmu.edu.ua

Декларації

Конфлікт інтересів відсутній.

Усі автори дали згоду на публікацію статті, на обробку та публікацію їхніх персональних даних.

Автори рукопису заявляють, що під час проведення досліджень, підготовки та редагування цього рукопису вони не використовували жодні інструменти чи сервіси генеративного штучного інтелекту (ШІ) для виконання завдань, перелічених у Таксономії делегування генеративного ШІ (Generative AI Delegation Taxonomy, GAIDeT, 2025). Усі етапи роботи (від розробки дослідницької концепції до фінального редагування) виконувалися авторами особисто.

Внесок авторів

Внесок / Автори	A	B	C	D	E	F
Білий О.М.	+	+		+	+	+
Яковцова І.І.		+	+			+
Івахно І.В.	+				+	+
Біла Н.В.			+	+		+

Примітка:

A – концепція;

B – дизайн;

C – збір даних;

D – статистична обробка та інтерпретація даних;

E – написання або критичне редагування статті;

F – схвалення фінальної версії та згода нести відповідальність за всі аспекти роботи.

Фінансування дослідження та подяки

Дослідження було проведено розробки програми комплексного лікування хворих на вторинно-набряковий рак грудної залози з урахуванням ролі запального і набрякового компонентів агресивності пухлинного процесу (НАМН.04.18, № державної реєстрації 0118U003210).

References

1. Jia Y, Li C, Feng C, Sun S, Cai Y, Yao P, et al. Prognostic prediction for inflammatory breast cancer patients using random survival forest modeling. Transl Oncol. 2025;52:102246. DOI: 10.1016/j.tranon.2024.102246. PMID: 39675249.

2. Petrelli F, Viale G, Cabiddu M, Barni S. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. Breast Cancer Res Treat. 2015;153(3):477-91. DOI: 10.1007/s10549-015-3559-0. PMID: 26341751.

3. Calanca N, Faldoni FLC, Souza CP, Souza JS, de Souza Alves BE, et al. Inflammatory breast cancer microenvironment repertoire based on DNA methylation data deconvolution reveals actionable targets to enhance the treatment efficacy. J Transl Med. 2024;22(1):735. DOI: 10.1186/s12967-024-05553-5. PMID: 39103878.

4. Danforth DN. The Role of Chronic Inflammation in the Development of Breast Cancer. Cancers (Basel). 2021;13(15):3918. DOI: 10.3390/cancers13153918. PMID: 34359821.

5. McAndrew NP, Bottalico L, Mesaros C, Blair IA, Tsao PY, Rosado JM, et al. Effects of systemic inflammation on relapse in early breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2021;7(1):7. DOI: 10.1038/s41523-020-00212-6. PMID: 33483516.

ISSN print 2414-4517, ISSN online 2710-1487, https://ecm.knmu.edu.ua, ecm.journal@knmu.edu.ua

6.Tokumaru Y, Oshi M, Katsuta E, Yan L, Huang JL, Nagahashi M, et al. Intratumoral Adipocyte-High Breast Cancer Enrich for Metastatic and Inflammation-Related Pathways but Associated with Less Cancer Cell Proliferation. Int J Mol Sci. 2020;21(16):5744. DOI: 10.3390/ijms21165744. PMID: 32796516.

7. Zhao C, Wu M, Zeng N, Xiong M, Hu W, Lv W, et al. Cancer-associated adipocytes: emerging supporters in breast cancer. J Exp Clin Cancer Res. 2020;39(1):156. DOI: 10.1186/s13046-020-01666-z. PMID: 32787888.

8. Goff SL, Danforth DN. The Role of Immune Cells in Breast Tissue and Immunotherapy for the Treatment of Breast Cancer. Clin Breast Cancer. 2021;21(1):e63-e73. DOI: 10.1016/j.clbc.2020.06.011. PMID: 32893093.

9. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al.; International TILs Working Group 2014. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. Ann Oncol. 2015;26(2):259-71. DOI: 10.1093/annonc/mdu450. PMID: 25214542.

10. Chen Y, Klingen TA, Aas H, Wik E, Akslen LA. CD47 and CD68 expression in breast cancer is associated with tumor-infiltrating lymphocytes, blood vessel invasion, detection mode, and prognosis. J Pathol Clin Res. 2023;9(3):151-64. DOI: 10.1002/cjp2.309. PMID: 36598153.

11. Sun YP, Ke YL, Li X. Prognostic value of $CD8^+$ tumor-infiltrating T cells in patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Oncol Lett. 2022;25(1):39. DOI: 10.3892/ol.2022.13625. PMID: 36589661.

12. Gao ZH, Li CX, Liu M, Jiang JY. Predictive and prognostic role of tumour-infiltrating lymphocytes in breast cancer patients with different molecular subtypes: a meta-analysis. BMC Cancer. 2020;20(1):1150. DOI: 10.1186/s12885-020-07654-y. PMID: 33238978.

13. Valenza C, Taurelli Salimbeni B, Santoro C, Trapani D, Antonarelli G, Curigliano G. Tumor Infiltrating Lymphocytes across Breast Cancer Subtypes: Current Issues for Biomarker Assessment. Cancers (Basel). 2023;15(3):767. DOI: 10.3390/cancers15030767. PMID: 36765724.

14. Sun XY, Wang CQ, Mao Y, Zhang ZQ, Cui J, Dong XN, et al. Prognostic value and distribution pattern of tumor infiltrating lymphocytes and their subsets in distant metastases of advanced breast cancer. Clin Breast Cancer. 2024;24(3):e167-e176. DOI: 10.1016/j.clbc.2023.12.011. PMID: 38212189.

15. Kurozumi S, Matsumoto H, Kurosumi M, Inoue K, Fujii T, Horiguchi J, et al. Prognostic significance of tumour-infiltrating lymphocytes for oestrogen receptor-negative breast cancer without lymph node metastasis. Oncol Lett. 2019;17(3):2647-56. DOI: 10.3892/ol.2019.9938. PMID: 30867728.

16. Li F, Li C, Cai X, Xie Z, Zhou L, Cheng B, et al The association between CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and the clinical outcome of cancer immunotherapy: A systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2021;41:101134. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101134. PMID: 34585125.

17. Boieri M, Malishkevich A, Guennoun R, Marchese E, Kroon S, Trerice KE, et al. CD4+ T helper 2 cells suppress breast cancer by inducing terminal differentiation. J Exp Med. 2022;219(7):e20201963. DOI: 10.1084/jem.20201963. PMID: 35657353.

18. Huang X, Cao J, Zu X. Tumor-associated macrophages: An important player in breast cancer progression. Thorac Cancer. 2022;13(3):269-76. DOI: 10.1111/1759-7714.14268. PMID: 34914196.

19. Pan Y, Yu Y, Wang X, Zhang T. Tumor-Associated Macrophages in Tumor Immunity. Front Immunol. 2020;11:583084. DOI: 10.3389/fimmu.2020.583084. PMID: 33365025.

20. Nunes Filho P, Albuquerque C, Pilon Capella M, Debiasi M. Immune Checkpoint Inhibitors in Breast Cancer: A Narrative Review. Oncol Ther. 2023;11(2):171-83. DOI: 10.1007/s40487-023-00224-9. PMID: 36917399.

ISSN print 2414-4517, ISSN online 2710-1487, https://ecm.knmu.edu.ua, ecm.journal@knmu.edu.ua

Bilyi O.M., Yakovtsova I.I., Ivakhno I.V., Bila N.V.

FEATURES AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF INFILTRATION BY IMMUNOCOMPETENT CELLS IN SECONDARY EDEMATOUS BREAST CANCERS

Background. Secondary edematous breast cancers (SEBC) are characterized by an aggressive clinical course and require in-depth study of their molecular and biological features, among which the tumor immune microenvironment plays a key role. Analysis of infiltration by immunocompetent cells can reveal new prognostic markers and therapeutic targets.

Aim. To investigate the features of infiltration by CD4+, CD8+, CD20+ lymphocytes and CD68+ macrophages in secondary edematous breast cancers compared to non-edematous forms (NEBC) and to evaluate their association with clinical and pathological parameters and metastatic potential.

Materials and Methods. A comprehensive pathomorphological and immunohistochemical study of 45 cases of breast cancer was conducted: 30 cases of SEBC (main group) and 15 cases of locally advanced NEBC (comparison group). Quantitative assessment of infiltration by the specified cell types and analysis of their correlation with molecular subtype, presence of lymphogenous metastases, and other characteristics were performed.

Research Ethics. The study was conducted in accordance with the ethical standards of the World Medical Association's Declaration of Helsinki (1964–2024), European Community Directive 86/609 on the participation of humans in biomedical research, and Order No.690 of the Ministry of Health of Ukraine dated September 23, 2009. Informed consent was obtained from all participants.

Results. It was found that SEBC is characterized by a significantly higher level of CD68+ macrophage infiltration compared to NEBC ($p<0.05$). The highest macrophage density was found in the triple-negative SEBC subgroup, which correlated with a more aggressive course ($p<0.001$). A CD4/CD8 ratio ≥1.5 was significantly more frequent in SEBC (46.6% vs. 13.3% in NEBC, $p<0.05$) and was associated with the presence of metastases in regional lymph nodes ($p<0.03$). Absolute counts of CD4+, CD8+, and CD20+ cells did not show significant differences between groups or clear prognostic value.

Conclusions. The obtained results indicate a pathogenetically important role of macrophage infiltration in the development of aggressive forms of SEBC, especially the triple-negative subtype. The CD4/CD8 ratio is defined as a promising prognostic indicator of lymphogenous metastasis in SEBC. These findings justify the feasibility of further study of the immune microenvironment for risk stratification and development of personalized immunotherapeutic strategies for patients with secondary edematous breast cancers.

Keywords: *oncology, lymphocytic infiltration, CD68+ macrophages, CD4/CD8, triple-negative breast cancer, tumor microenvironment.*

Надійшла 12.06.2025
Прийнята до опублікування 29.09.2025
Опублікована 30.09.2025

ISSN print 2414-4517, ISSN online 2710-1487, https://ecm.knmu.edu.ua, ecm.journal@knmu.edu.ua

Відомості про авторів

Білий Олександр Миколайович – кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна; лікар-онкохірург, старший науковий співробітник відділення онкологічної хірургії ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», Харків, Україна.

Поштова адреса: 82, вул. Григорія Сковороди, м. Харків, 61024, Україна.

E-mail: abely@ukr.net

ORCID: 0000-0001-6267-0331.

Яковцова Ірина Іванівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри патологічної анатомії та судово-медичної експертизи Харківського національного медичного університету, Україна.

Поштова адреса: ХНМУ, 4, пр. Науки, м. Харків, 61022, Україна.

E-mail: docpathomorph@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1027-9215.

Івахно Ігор Володимирович – кандидат медичних наук, доцент кафедри патологічної анатомії та судово-медичної експертизи Харківського національного медичного університету, Україна.

Поштова адреса: ХНМУ, 4, пр. Науки, м. Харків, 61022, Україна.

E-mail: igorv.Ivakhno@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5229-0068.

Біла Наталя Володимирівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини, ультразвукової та променевої діагностики Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, Україна.

Поштова адреса: ХНУ ім. В.Н. Каразіна, 4, майдан Свободи, м. Харків, 61022, Україна.

E-mail: natory3@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6548-2213.