

УДК 618.19-006.6 : 616-008.9

А.Д. Неборець<sup>1,2</sup>, В.Ф. Чехун<sup>1</sup>

## Клініко-патологічні особливості метастатичного раку грудної залози в пацієнок із метаболічним синдромом

<sup>1</sup>Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ<sup>2</sup>ДНП «Національний інститут раку», м. Київ, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. (2024). 6(175): 9-15; doi: 10.15574/HW.2024.6(175).915

**For citation:** Neborets AD, Chekhun VF. (2024). Clinicopathological features of metastatic breast cancer in patients with metabolic syndrome. Ukrainian Journal Health of Woman. 6(175): 9-15. doi: 10.15574/HW.2024.6(175).915

Рак грудної залози (РГЗ) – гетерогенна патологія як за клініко-патологічними та молекулярно-біологічними ознаками, так і за клінічним перебігом пухлинного процесу, що має певні метастатичні «вподобання». Розвиток метаболічного дисбалансу в жінок менопаузального віку є не лише фактором ризику виникнення РГЗ, але й безпосередньо впливає на особливості росту пухлин, інтенсивність і топологію віддаленого метастазування.

**Мета** – ідентифікувати клініко-патологічні особливості первинно-метастатичного РГЗ (пМРГЗ), асоційовані з віддаленим метастазуванням, з урахуванням гормонально-рецепторного статусу новоутворень за наявності метаболічного синдрому (МетС).

**Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз історій хвороб 88 хворих на пМРГЗ IV стадії, які проходили лікування на базі Національного інституту раку в 2016–2023 рр. Загальна кількість випадків метастатичного ураження становила 182, які в подальшому поділено на групи залежно від наявності у хворих ознак МетС: МетС+ (78 випадків) і МетС- (104 випадки). Для встановлення діагнозу МетС у хворих на пМРГЗ використано рекомендації International Diabetes Federation (2005 року). Досліджено топологію віддаленого метастазування, клінічні характеристики пацієнок із пМРГЗ, асоційовані з віддаленим метастазуванням з урахуванням рецепторного статусу новоутворень, а також розподіл пухлин за морфологічною будовою. Використано загальноприйняті клінічні, морфологічні, імуногістохімічні методики, методи медичної та математичної статистики.

**Результати.** У групі хворих МетС+ найчастіше діагностувалося метастатичне ураження легень (43,6% випадків), тоді як серед пацієнок групи МетС- найпоширенішим органом віддаленого метастазування були кістки (44,2% випадків). У пацієнок групи МетС+ рецептор-позитивні пухлини меншого розміру частіше метастазували в легені та печінку, а рецептор-негативні пухлини аналогічного розміру – переважно в легені. Виявлено, що наявність ознак МетС у хворих із пМРГЗ асоціювалася з високою частотою метастатичного поширення у віддаленні органи за умови ураження меншої кількості регіонарних лімфатичних вузлів. Збільшення кількості низькодиференційованих пухлин зафіксовано в пацієнок групи МетС+ із рецептор-позитивним пМРГЗ й віддаленими метастазами в кістки та легені.

**Висновки.** пМРГЗ у групі пацієнок МетС+ асоціюється з наявністю пухлин меншого розміру та меншої кількості ураження лімфатичних вузлів, долькової будови, що, імовірно, свідчить про агресивний перебіг злоякісного процесу.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено місцевим комітетом з етики закладу-учасника. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** метастатичний рак грудної залози, метаболічний синдром, клініко-патологічні та молекулярно-біологічні особливості.

### Clinicopathological features of metastatic breast cancer in patients with metabolic syndrome

A.D. Neborets<sup>1,2</sup>, V.F. Chekhun<sup>1</sup><sup>1</sup>R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the NAS of Ukraine, Kyiv<sup>2</sup>State Non-Profit Enterprise «National Cancer Institute», Kyiv, Ukraine

Breast cancer (BC) is a heterogeneous pathology, characterized by clinicopathological and molecular biological features, as well as the clinical course of the neoplastic process, which has certain metastatic «preferences». The development of metabolic disorders in menopausal women is not only a risk factor for BC but also has a direct impact on the tumor growth, intensity, and topology of distant metastases.

**Aim** – to identify the clinicopathological features of primary metastatic BC (pMBCa) associated with distant metastasis, based on the hormonal receptor status of tumors in presence of metabolic syndrome (MetS).

**Materials and methods.** The retrospective study was conducted using the medical records of 88 pMBCa at stage IV who were treated at the National Cancer Institute during 2016–2023. The total number of metastatic lesions was 182, which were further divided into groups, depending on the presence of MetS signs in patients: MetS+ (78 cases) and MetS- (104 cases). The International Diabetes Federation guidelines (2005) were used to establish the diagnosis of MetS in patients with pMBCa. The study examined the topology of distant metastases, clinical characteristics of patients with pMBCa, taking into account the receptor status of tumors and distribution by morphological structure. The conventional clinical, morphological, immunohistochemical methods, methods of medical and mathematical statistics were used.

**Results.** In the MetS+ group of patients, metastatic lung involvement was diagnosed the most frequently (43.6% of cases), whereas in the MetS- group of patients, the most common site of distant metastases was the bones (44.2% of cases). In the MetS+ patients, smaller receptor-positive tumors predominantly metastasized to the lungs and liver, while receptor-negative tumors of similar size primarily affected the lungs. It was found, that the presence of MetS signs in patients with pMBCa is associated with a high incidence of metastatic spread to distant organs in the presence of fewer

regional lymph nodes. An increase in the number of poorly differentiated tumors was recorded in patients of the MetS+ group with receptor-positive pMBCa cases with distant metastases to the bones and lungs.

**Conclusions.** The pMBCa in the MetS+ group of patients are associated with the presence of smaller tumors and fewer lymph node involvements, lobular structure, which probably indicates an aggressive course of the malignant process.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. Informed consent of the women was obtained for the research.

The authors declare no conflict of interest.

**Keywords:** metastatic breast cancer, metabolic syndrome, clinicopathological and molecular biological features.

## Вступ

Рак грудної залози (РГЗ) є однією з найбільш актуальних медико-соціальних і медико-біологічних проблем. Остаточно доведено, що РГЗ характеризується вираженою клінічною, генотиповою і молекулярною гетерогенністю, а його виникнення обумовлене віковими змінами гормонального і метаболічного гомеостазу жінок [14], що є предметом багаторічних досліджень [5,6]. Останні дані свідчать, що метаболічні зміни відіграють ключову роль у формуванні пухлинного вогнища, впливаючи на фракції стромальних та імунних клітин, склад та активацію мікрооточення. Це вказує на складний взаємозв'язок між метаболічною передачею сигналів і мікрооточення РГЗ, що підкреслює можливість виявлення й дослідження нових терапевтичних мішеней [2,11].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2022 р. злоякісні пухлини грудної залози стали причиною 670 тис. смертей в усьому світі. П'ятирічна загальна виживаність хворих на РГЗ без метастазів перевищує 80% [1], однак виявлення віддалених метастазів сприяють різкому зниженню цього показника приблизно до 25% [15], а середня виживаність таких пацієнтів на момент встановлення діагнозу становить 18-24 місяців [3]. Ідентифіковані клінічні закономірності органоспецифічного метастазування свідчать, що місце прогресування неопластичного процесу не є випадковим, а залежить від мікрооточення вторинного вогнища [13]. Кістки скелету (~70%), легені (~30%), печінка (~5%) і головний мозок (<10%) зазвичай є основними мішенями метастазування РГЗ [7]. Крім того, існують певні відмінності метастатичних моделей у різних молекулярно-біологічних підтипах РГЗ, зокрема, люмінальним підтипам більш характерне метастазування в кістки, тричі-негативному – у печінку та легені, а HER2/неу-позитивному – у мозок [12]. За даними досліджень останніх років [8], інвазивні долькові та протокові карциноми також мають різні особливості метастатич-

ного поширення. Зокрема, частота виявлення метастазів РГЗ долькової будови в яєчниках, шлунково-кишковому тракті та в перитонеальному асциті значно більша, ніж за наявності протокових карцином. Однак на сьогодні механізми метастатичної гетерогенності РГЗ, у т.ч. за наявності MetS, остаточно не з'ясовані і потребують подальшого вивчення.

**Мета** дослідження – ідентифікувати клініко-патологічні особливості пМРГЗ, асоційовані з віддаленим метастазуванням, з урахуванням гормонально-рецепторного статусу новоутворень за наявності MetS.

## Матеріали та методи дослідження

Проведено ретроспективний аналіз історій хвороб 88 хворих на пМРГЗ IV стадії, які проходили лікування на базі ДНП «Національний інститут раку» у 2016–2023 рр. Оскільки більшість пацієнтів мають множинне метастатичне ураження (більше одного органа), то для досягнення точності дослідження враховано саме випадки віддаленого метастазування. Так, загальна кількість випадків становила 182, які в подальшому поділено на групи. Залежно від наявності ознак MetS жінок поділено на дві групи: MetS+ (78 випадків) і MetS- (104 випадки). У межах кожної групи виконано розподіл на підгрупи рецептор-позитивних (PE+PP+) і рецептор-негативних (PE-PP-) новоутворень. Середній вік хворих становив  $61,6 \pm 1,3$  року, в усіх діагностовано менопаузу.

Стадіювання пухлинного процесу виконано згідно з Міжнародною класифікацією пухлин (TNM, 8-ме видання, 2016 р.). Для аналізу також використано персоніфіковані бази даних Національного канцер-реєстру України. В усіх хворих на момент встановлення діагнозу інвазивної карциноми грудної залози виявлено метастатичне ураження однієї або декількох локалізацій (кісток скелету, бронхолегеневої, гепатобіліарної систем або яєчників).

Морфологічне дослідження пухлинної тканини виконано за допомогою Ноттінгемської мето-

Таблиця 1

Розподіл первинно-метастатичного раку грудної залози за частотою і локалізацією віддалених метастазів залежно від наявності/відсутності метаболічного синдрому та рецепторного статусу новоутворень, абс. (%)

MetC+		MetC-	
PE+ RP+ 62 (84,6)	PE- RP- 16 (15,4)	PE+ RP+ 78 (80,6)	PE- RP- 26 (19,4)
Локалізація віддалених метастазів			
кістки 28 (35,9)	легені 34 (43,6)	печінка 10 (12,8)	яєчник 6 (7,7)
		кістки 46 (44,2)	легені 28 (27,0)
		печінка 26 (25,0)	яєчник 4 (3,8)
Рецепторний статус			
PE+RP+	PE+RP+	PE+RP+	PE+RP+
PE+RP-	PE+RP-	PE+RP-	PE+RP-
PE-RP+	PE-RP+	PE-RP+	PE-RP+
PE-RP-	PE-RP-	PE-RP-	PE-RP-
22 (78,6)	6 (21,4)	26 (76,5)	8 (23,5)
		8 (80,0)	2 (20,0)
		6 (100)	0 (0)
		36 (78,3)	10 (21,7)
		20 (71,4)	8 (28,6)
		18 (69,2)	8 (30,8)
		4 (100)	0 (0)

Таблиця 2

Розподіл первинно-метастатичного раку грудної залози у хворих із та без ознак метаболічного синдрому залежно від локалізації віддалених метастазів, рецепторного статусу та клініко-морфологічних особливостей пухлинного процесу, абс. (%)

Характеристики	МетС+												МетС-													
	Локалізація віддалених метастазів												Рецепторний статус													
	кістки		легені		печінка		яєчники		кістки		легені		печінка		яєчники		кістки		легені		печінка		яєчники			
	РЕ+РП+	РЕ-РП-	РЕ+РП+	РЕ-РП-	РЕ+РП+	РЕ-РП-	РЕ+РП+	РЕ-РП-	РЕ+РП+	РЕ-РП-	РЕ+РП+	РЕ-РП-	РЕ+РП+	РЕ-РП-	РЕ+РП+	РЕ-РП-	РЕ+РП+	РЕ-РП-	РЕ+РП+	РЕ-РП-	РЕ+РП+	РЕ-РП-	РЕ+РП+	РЕ-РП-		
Категорія Т	<b>T1</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
	<b>T2</b>	4 (18,2)	2 (33,3)	6 (23,1)	4 (50,0)	4 (50,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12 (33,3)	4 (40,0)	2 (10,0)	2 (25,0)	6 (33,3)	2 (25,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (50,0)	0 (0)	0 (0)	
	<b>T3</b>	4 (18,2)	0 (0)	10 (38,5)	0 (0)	2 (25,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (11,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2/25	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	<b>T4</b>	14 (63,6)	4 (66,7)	10 (38,5)	4 (50,0)	2 (25,0)	2 (100)	6 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	20 (55,6)	6 (60,0)	16 (80,0)	6 (75,0)	12 (66,7)	4 (50,0)	2 (25,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0)	0 (0)
Категорія N	<b>N0</b>	0 (0)	0 (0)	2 (7,7)	0 (0)	2 (25,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (11,1)	0 (0)	2 (10,0)	0 (0)	2 (25,0)	2 (11,1)	2 (25,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0)	0 (0)	
	<b>N1</b>	6 (27,3)	4 (66,7)	8 (30,8)	6 (75,0)	2 (25,0)	2 (100)	2 (33,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 (27,8)	2 (20,0)	0 (0)	0 (0)	2 (25,0)	4 (22,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	<b>N2</b>	14 (63,6)	2 (33,3)	12 (46,2)	2 (25,0)	4 (50,0)	0 (0)	4 (66,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16 (44,4)	6 (60,0)	14 (70,0)	4 (50,0)	6 (33,3)	6 (33,3)	4 (50,0)	2 (25,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0)	0 (0)
	<b>N3</b>	2 (9,1)	0 (0)	4 (15,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (16,7)	2 (20,0)	4 (20,0)	2 (25,0)	6 (33,3)	6 (33,3)	2 (25,0)	2 (25,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ступінь диференціювання	<b>G1</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	<b>G2</b>	12 (54,5)	4 (66,7)	14 (53,8)	4 (50,0)	6 (75,0)	2 (100)	4 (66,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	24 (66,7)	4 (40,0)	16 (80,0)	2 (25,0)	10 (55,6)	4 (50,0)	4 (50,0)	2 (25,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0)	0 (0)
	<b>G3</b>	10 (45,5)	2 (33,3)	12 (46,2)	4 (50,0)	2 (25,0)	0 (0)	2 (33,3)	0/0	0/0	0/0	12 (33,3)	6 (60,0)	4 (20,0)	6 (75,0)	8 (44,4)	4 (50,0)	4 (50,0)	6 (75,0)	4 (20,0)	4 (20,0)	8 (44,4)	4 (50,0)	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0)
Гістологічний тип	Інвазивна протокова карцинома	18 (81,8)	6 (100)	24 (92,3)	6 (75,0)	4 (50,0)	0 (0)	4 (66,7)	0 (0)	0 (0)	30 (83,3)	10 (100)	18 (90,0)	8 (100)	18 (100)	8 (100)	8 (100)	4 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Інвазивна дольова карцинома	4 (18,2)	0 (0)	2 (7,7)	2 (25,0)	4 (50,0)	2 (100)	2 (33,3)	0 (0)	0 (0)	6 (16,7)	0 (0)	2 (10,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (10,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

дики, визнаної «золотим стандартом» гістологічної класифікації РГЗ та рекомендованої ICCR (International Collaboration on Cancer Reporting) [4,10].

Рецепторний статус (естроген (РЕ), прогестерон (РП)) досліджено за допомогою стандартного імуногістохімічного методу [9].

Для встановлення діагнозу MetC використано рекомендації International Diabetes Federation (2005 р.), згідно з якими, обов'язково є наявність абдомінального ожиріння (обхват талії >80 см) і додатково двох або більше факторів: глікемія натще >5,6 ммоль/л або раніше встановлений цукровий діабет II типу, дисліпідемія (рівень тиреоглобуліну (ТГ)  $\geq 1,7$  ммоль/л, рівень ліпопротеїдів високої щільності <1,25 ммоль/л), підвищений артеріальний тиск –  $\geq 130/80$  мм рт. ст. Крім загальних клінічних даних, додатково визначено індекс маси тіла ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) для уточнення антропометричних показників.

Статистичну обробку отриманих результатів виконано з використанням методів варіаційної статистики за допомогою програми «STATISTICA 7.0».

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено місцевим комітетом з етики закладу-учасника. Від усіх пацієнток отримано письмову згоду на використання клінічних даних у наукових цілях.

### Результати дослідження та їх обговорення

За результатами аналізу клініко-анамнестичних даних, ознаки MetC відзначалися у 26 (29,5%) хворих на пМРГЗ із загальної групи. Як видно з таблиці 1, розподіл пМРГЗ за рецепторним статусом серед хворих із та без MetC не мав суттєвих відмінностей: частота РЕ+РП+ новоутворень становила 84,6% і 80,6% випадків, тоді як РЕ-РП- пухлин – 15,4% і 19,4% випадків, відповідно. Аналіз частоти та локалізації віддалених метастазів пМРГЗ дав змогу з'ясувати, що серед випадків метастатичного ураження в групі MetC- найпоширенішим органом віддаленого метастазування були кістки (44,2% випадків), з яких 78,3% РЕ+РП+ новоутворень. Крім того, у групі хворих MetC- також визначалася вища частота ураження віддаленими метастазами печінки, що в 1,5 раза перевищувала частоту серед пацієнтів із РЕ-РП-. У групі MetC+ найчастіше діагностувалося метастатичне ураження легень (у 43,6% випадків), із них РЕ+РП+ становили

76,5%, а РЕ-РП- склали 23,5% досліджених випадків.

Слід зазначити, що в пацієнтів із MetC спостерігалось множинне ураження внутрішніх органів (у середньому 3 локалізації) порівняно з групою пацієнтів MetC- (1,67 випадку ураження).

На наступному етапі проаналізовано клініко-морфологічні особливості пМРГЗ в обох групах (MetC+ та MetC-) і різний рецепторний статус залежно від частоти й локалізації віддалених метастазів.

Аналіз розподілу хворих за розміром первинної пухлини показав, що незалежно від рецепторного статусу пМРГЗ частота віддаленого метастазування в пацієнтів групи MetC- прямо корелювала зі збільшенням категорії Т, на відміну від хворих із метаболічними розладами. Так, у групі MetC- метастатичне ураження легень було у 80% випадків РЕ+РП+ та 75% випадків РЕ-РП- новоутворень категорії Т4, тоді як у пацієнток групи MetC+ частота метастазування в легені не залежала від цієї клініко-морфологічної характеристики. За даними таблиці 2, метастази в легені виявили в групі хворих MetC+ пухлин РЕ+РП+ у 2,3%, 38,5% і 38,5% випадків при категорії Т2, Т3 та Т4, відповідно. Частота метастатичного ураження легень РЕ-РП- пухлинами серед пацієнток групи MetC+ з первинним ураженням категорії Т2 була порівняно вищою (50,0%), ніж у групі MetC- (25,0%). Певні відмінності клініко-морфологічних характеристик пМРГЗ також відзначили в дослідженні особливостей метастазування РЕ+РП+ пухлин в органі гепатобіліарної системи. Зокрема, частота метастатичного ураження печінки РЕ+РП+ новоутвореннями була значно вищою серед пацієнтів групи MetC+, які мали первинну пухлину категорії Т2 (50%) порівняно з пухлинами аналогічного розміру в групі хворих MetC- (33,3%).

Отже, у групі пацієнток MetC+ пухлини РЕ+РП+ меншого розміру частіше метастазували в легені та печінку, а пухлини РЕ-РП- аналогічного розміру – переважно в легені.

За даними таблиці 2, наявність метастатичного ураження кісток, легень або печінки в пацієнток групи MetC- з РЕ-РП- пухлинами найчастіше відзначалися наявністю категорії N2 (60,0%, 50,0% і 50,0%, відповідно). На противагу цьому, найбільша частота виникнення метастазів у кістки, легені та печінку в групі хворих MetC+ спо-

стерігалася за наявності ураження лімфатичних вузлів саме категорії N1 (66,7%, 75,0% і 100%, відповідно). У групі пацієнок MetC+ із PE-PP-пухлинами метастатичне ураження легень асоціювалося з наявністю метастазів у регіонарні лімфатичні вузли категорії N1 і N2 у 30,8% і 46,2% випадків, відповідно, тоді як пацієнтки групи MetC- мали найбільшу частоту віддаленого метастазування в легені при категорії N2 (70,0% випадків). Метастатичне ураження гепатобіліарної системи в групі MetC+ не залежало від ступеня ураження регіонарних лімфатичних вузлів і відзначалося за наявності категорії N0, N1 і N2 (25,0%, 50,0% і 50,0% випадків, відповідно). Водночас як у групі хворих MetC- категорії N0 і N1 встановлювали однаково у 2,3 рази рідше, натомість частота метастазування при N2 і N3 становила по 33,3% випадків. Отже, наявність MetC у хворих на пМРГЗ асоціюється з високою частотою метастатичного поширення трансформованих клітин у віддаленні органи за умови ураження меншої кількості регіонарних лімфатичних вузлів, які, ймовірно, є одним із бар'єрів на шляху поширення злоякісного процесу.

Певні відмінності також виявили, проаналізувавши особливості віддаленого метастазування пМРГЗ за такими клініко-морфологічними показниками, як гістологічний тип і ступінь диференціювання новоутворень. За даними таблиці 2, частота виявлення метастатичного ураження кісток і легень серед хворих із PE+PP+ інвазивними протоковими карциномами не залежала від наявності MetC і становила 81,8% і 83,3% у групах MetC+ і MetC-, відповідно. Водночас відмічено, що частота долькового PE-PP- пМРГЗ була більшою в групі MetC+ за наявності віддалених метастазів у легені (25%) і печінку (100%), а також у хворих із PE+PP+ пухлинами, що метастазували в печінку (50%) та яєчники (33,3%) порівняно з аналогічними показниками в групі MetC-.

Висока частота метастатичного ураження кісток (66,7% і 54,5%), легень (80,0% і 53,8%), печінки (55,6% і 75,0%) відзначалася за наявності помірнодиференційованого PE+PP+ пМРГЗ у групах пацієнок MetC- і MetC+, відповідно. У групі пацієнок MetC+ із новоутвореннями PE+PP+ також спостерігалася значно вища частота низькодиференційованих пухлин із віддаленими метастазами в кістки та легені (в 1,4 і 2,3 рази), а також зменшення в 1,8 і 1,5 рази кількості пМРГЗ із метастазами в печінку та яєчни-

ки – порівняно з хворими групи MetC-. За даними таблиці 2, пацієнтки групи MetC+ із новоутвореннями PE-PP- асоціювалися наявністю більшої кількості пухлин категорії G2 незалежно від частоти й локалізації віддалених метастазів порівняно з групою хворих MetC-, що може свідчити про участь метаболічного дисбалансу в ініціації метастатичної активності пМРГЗ помірного ступеня диференціювання.

### Висновки

У групі хворих MetC+ найчастіше діагностувалося метастатичне ураження легень (у 43,6% випадків), тоді як серед пацієнок групи MetC- найпоширенішим органом віддаленого метастазування були кістки (у 44,2% випадків). Крім того, у групі MetC- також визначалася значно вища частота (25% випадків) ураження віддаленими метастазами гепатобіліарної системи порівняно з пацієнтками групи MetC+ (12,8% випадків).

Встановлено, що в пацієнок групи MetC+ пухлини PE+PP+ категорії T2 з високою частотою метастазували в легені та печінку, а пухлини PE-PP- аналогічного розміру – переважно в легені, тоді як найбільша частота метастатичного ураження серед пацієнок групи MetC- визначалася з новоутвореннями категорії T4.

Показано, що наявність MetC у хворих на пМРГЗ асоціювалася з високою частотою метастатичного поширення трансформованих клітин у віддаленні органи за умови ураження меншої кількості регіонарних лімфатичних вузлів.

Виявлено, що метастатичне ураження кісток і легень серед хворих із інвазивними протоковими карциномами PE+PP+ не залежало від наявності MetC. Водночас частота долькового PE-PP- пМРГЗ була більшою в пацієнок групи MetC+ за наявності віддалених метастазів у легені та печінку, а у хворих із пухлинами PE+PP+, що метастазували в печінку та яєчники.

Наявність MetC асоціювалася зі збільшенням частоти низькодиференційованого PE+PP+ пМРГЗ із віддаленими метастазами в кістки та легені (в 1,4 і 2,3 рази) порівняно з хворими групи MetC-. У групі пацієнок MetC+ новоутвореннями із PE-PP- діагностувалася висока частота помірнодиференційованих пухлин, що не залежала від локалізації віддалених метастазів порівняно з групою хворих MetC-.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V et al. (2018). Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): Analysis of individual records for 37,513,025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet*, 391(10125): 1023-1075. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3).
2. Cejuela M, Martin-Castillo B, Menendez JA, Pernas S. (2022). Metformin and breast cancer: Where are we now? *International Journal of Molecular Sciences*. 23(5): 2705. <https://doi.org/10.3390/ijms23052705>.
3. Dou T, Li J, Zhang Y et al. (2024). The cellular composition of the tumor microenvironment is an important marker for predicting therapeutic efficacy in breast cancer. *Frontiers in Immunology*. 15: 1368687. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1368687>.
4. Ellis I, Rakha E, Tse G, Tan P. (2022). An international unified approach to reporting and grading invasive breast cancer: An overview of the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) initiative. *Histopathology*. 82: 189-197. <https://doi.org/10.1111/his.14802>.
5. Jin L, Han B, Siegel E, Cui Y, Giuliano A, Cui X. (2018). Breast cancer lung metastasis: Molecular biology and therapeutic implications. *Cancer Biology & Therapy*. 19: 858-868.
6. Karra P, Winn M, Pauleck S et al. (2022). Metabolic dysfunction and obesity-related cancer: Beyond obesity and metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 30(7): 1323-1334. <https://doi.org/10.1002/oby.23444>.
7. Liang Y, Zhang H, Song X, Yang Q. (2020). Metastatic heterogeneity of breast cancer: Molecular mechanism and potential therapeutic targets. *Seminars in Cancer Biology*. 60: 14-27. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.08.012>.
8. Mathew A, Rajagopal PS, Villgran V, Sandhu GS, Jankowitz RC, Jacob M et al. (2017). Distinct pattern of metastases in patients with invasive lobular carcinoma of the breast. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 77: 660-666. <https://doi.org/10.1055/s-0043-109374>.
9. McClelland RA, Wilson D, Leake R et al. (1991). A multicentre study into the reliability of steroid receptor immunocytochemical assay quantification. *British Quality Control Group. European Journal of Cancer*. 27(6): 711-715. [https://doi.org/10.1016/0277-5379\(91\)90171-9](https://doi.org/10.1016/0277-5379(91)90171-9).
10. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F et al. (2010). Breast cancer prognostic classification in the molecular era: The role of histological grade. *Breast Cancer Research*. 12(4): 207. <https://doi.org/10.1186/bcr2607>.
11. Shi R, Tang YQ, Miao H. (2020). Metabolism in tumor microenvironment: Implications for cancer immunotherapy. *MedComm*. 1(1): 47-68. <https://doi.org/10.1002/mco2.6>.
12. Soni A, Ren Z, Hameed O, Chanda D, Morgan CJ, Siegal GP et al. (2015). Breast cancer subtypes predispose the site of distant metastases. *American Journal of Clinical Pathology*. 143: 471-478. <https://doi.org/10.1309/AJCPYO5FSV3UPEXS>.
13. Tahara RK, Brewer TM, Theriault RL, Ueno NT. (2019). Bone metastasis of breast cancer. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1152: 105-129. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6_7).
14. Testa U, Castelli G, Pelosi E. (2020). Breast cancer: A molecularly heterogeneous disease needing subtype-specific treatments. *Medical Sciences*. 8(1): 18. <https://doi.org/10.3390/medsci8010018>.
15. Yiran L, Hanwen Z, Xiaojin S et al. (2020). Metastatic heterogeneity of breast cancer: Molecular mechanism and potential therapeutic targets. *Seminars in Cancer Biology*. 60: 14-27. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.08.012>.

### Відомості про авторів:

**Неборець Анастасія Дмитрівна** – аспірантка Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України. Адреса: м. Київ, вул. Васильківська, 45. Лікар-лаборант науково-дослідного відділення патологічної анатомії та цитопатології ДНП «Національний інститут раку». Адреса: м. Київ, вул. Ю. Здановської, 33/43. <https://orcid.org/0000-0002-9441-5594>.

**Чехун Василь Федорович** – академік НАН України, д.мед.н., проф., засл. діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, лауреат премії ім. Р.Є. Кавецького НАН України. Адреса: м. Київ, вул. Васильківська, 45. <https://orcid.org/0000-0003-1024-3703>.  
Стаття надійшла до редакції 23.08.2024 р.; прийнята до друку 27.11.2024 р.