



KARAZIN UNIVERSITY
CLASSICS AHEAD OF TIME

ISSN 2313-6693 (Print)
ISSN 2313-2396 (Online)
УДК 61



Вісник Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна

Серія **МЕДИЦИНА**



The Journal of V.N. Karazin
Kharkiv National University

Series
MEDICINE

No. 1(52)
Том 33 (2025)
Volume 33 (2025)



КАРАЗІНСЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КЛАСИКА, ЩО ВИПЕРЕДЖАЄ ЧАС

ТОМ XXXIII
1(52) | 2025

ISSN 2313-6693 (Print)
ISSN 2313-2396 (Online)

УДК 61

Унікальний префікс DOI
видавництва журналу:
10.26565

Затверджено до друку
Вченою радою
Харківського національного
університету
імені В.Н. Каразіна Міністерства
освіти і науки України
(протокол №7 від 24.02.2025 р.)

Ідентифікатор медіа
у Реєстрі суб'єктів
у сфері медіа: R30-04449
(Рішення № 1538 від 09.05.2024 р.
Національної ради України
з питань телебачення
і радіомовлення.
Протокол № 15)

Свідоцтво про внесення
суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру
видавців, виготовлювачів
і розповсюджувачів
видавничої продукції
серія ДК № 3367 від 13.01.2009 р.

Адреса редакції:
майдан Свободи, буд. 4,
м. Харків, 61022, Україна
тел./факс: +38 (057) 702-04-55
e-mail: ukrmedsci@gmail.com,
journal.medicine@karazin.ua

Науково-практичне видання

ВІСНИК

**Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна.
Серія МЕДИЦИНА**

<https://ukrmedsci.com/index.php/visnyk>

Засновник і видавець Харківський національний університет
імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України
Засновано 1992 року
Періодичність виходу – 6 разів на рік



**МІНІСТЕРСТВО
ОСВІТИ І НАУКИ
УКРАЇНИ**

Входить до Переліку наукових друкованих
фахових видань України (категорія «Б»),
у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
в галузі знань «22 – Охорона здоров'я» (Додаток 4 до наказу
Міністерства освіти і науки України від 02.07.2020 р. № 886)
за спеціальностями: «222 – Медицина»



Робота редакційної колегії орієнтована на норми та принципи
International Committee of Medical Journal Editors

Контент доступний за ліцензією Creative Commons «Attribution» 4.0

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-10>
УДК: 616.89-006.6:616-092



Особливості та прогностичне значення строми вторинно-набрякових раків грудної залози

Білий О.М.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6267-0331>, e-mail: abely@ukr.net

Яковцова І.І.³, <https://orcid.org/0000-0002-1027-9215>, e-mail: docpathomorph@gmail.com

Івахно І.В.³, <https://orcid.org/0000-0002-5229-0068>, e-mail: igorv.ivakhno@gmail.com

¹Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України». Харків, Україна

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна,

³Харківський національний медичний університет

Міністерства охорони здоров'я України; Харків, Україна

Peculiarities and prognostic significance of the stroma in secondary-edema breast cancers

Bilyi O.M.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6267-0331>, e-mail: abely@ukr.net

Yakovtsova I.I.³, <https://orcid.org/0000-0002-1027-9215>, e-mail: docpathomorph@gmail.com

Ivakhno I.V.³, <https://orcid.org/0000-0002-5229-0068>, e-mail: igorv.ivakhno@gmail.com

¹State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; Kharkiv, Ukraine,

²V.N. Karazin Kharkiv National University

of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

³Kharkiv National Medical University

of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

вторинно-набряковий рак грудної залози; строма; морфологія; прогностичні критерії.

Для кореспонденції:

Білий Олександр Миколайович
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»;
вул. Григорія Сковороди, буд. 82,
м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: abely@ukr.net

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

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Вторинно-набряковий рак грудної залози (ВНРГЗ) є вузловим раком грудної залози, і складає 5–10% від РГЗ та характеризується агресивним клінічним перебігом. Одним з ключових факторів прогресії РГЗ є стромальний компонент, який знаходиться у постійному взаємозв'язку з раковими клітинами.

Мета роботи – удосконалення морфологічних критеріїв діагностики та прогнозу перебігу ВНРГЗ на підставі дослідження клініко-морфологічних та молекулярно-біологічних характеристик стромального компонента пухлин.

Матеріали та методи. Сформовано дві групи дослідження: I група – ВНРГЗ – 30 хворих, II група – 15 хворих на місцево-поширений рак грудної залози без набряку стадії Т3-4N1-3M0. Серед досліджуваних параметрів були: відносна площа строми пухлин, її зрілість, імуноклітинна інфільтрація пухлини, рівень васкуляризації та експресії VEGF.

Результати та їх обговорення. Переважання строми над паренхіматозним компонентом спостерігалось в 60,0% хворих на ВНРГЗ та в 46,6% хворих на ненабрякову форму раку грудної залози (ННРГЗ) ($p > 0,05$) та не асоціювалося з метастазуванням ВНРГЗ (різниця між ВНРГЗ з переважанням строми та ВНРГЗ з низьким вмістом строми за критерієм метастазування не достовірна, $\chi^2 = 0,02$, $p = 0,8$). Всі ВНРГЗ з незрілою стромою були метастазуючими. Доведена кореляційна залежність між метастазуванням та присутністю незрілого типу строми серед ВНРГЗ ($p < 0,05$). Лімфоцитарна інфільтрація раку має обмежене прогностичне значення. Для ВНРГЗ порівняно з ННРГЗ був характерний більш виражений неоангіогенез за рахунок більш високого показника щільності мікросудин (ЩМС) ($p < 0,05$) та експресії VEGF ($p < 0,05$).

Висновки. Для ВНРГЗ в порівнянні з ненабряковими формами є характерним більш виражений неоангіогенез. Незрілий тип строми асоціювався з метастазуванням ВНРГЗ. Вираженість стромального компонента та імуноклітинна інфільтрація ВНРГЗ мають обмежене прогностичне значення щодо метастазування та приналежності раку до певного імунофенотипу.

Для цитування:

Білий О.М., Яковцова І.І., Івахно І.В. Особливості та прогностичне значення строми вторинно-набрякових раків грудної залози. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина.* 2025. Т. 33. № 1(52). С. 114–123. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-10>

Key words:

secondary edematous breast cancer; stroma; morphology; prognostic criteria.

For correspondence:

Bilyi Oleksandr Mykolayovych
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»;
82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: abely@ukr.neta

© *Bilyi O.M., Yakovtsova I.I., Ivakhno I.V., 2025*

ABSTRACT

Background. Secondary edematous breast cancer (SEBC) is a nodal breast cancer that accounts for 5–10% of breast cancer and is characterized by an aggressive clinical course. One of the key factors in the progression of SEBC is the stromal component, which is in constant interaction with cancer cells.

Purpose – of the study is to improve the morphological criteria for the diagnosis and prognosis of SEBC based on the study of the clinical, morphological and molecular biological characteristics of the stromal component of tumors.

Materials and methods. Two study groups were formed: Group I – SEBC – 30 cases, Group II – 15 cases with locally advanced breast cancer without edema of the T3-4N1-3M0 stage. Among the studied parameters were: the relative area of the tumor stroma, its maturity, tumor immune cell infiltration, the level of vascularization and VEGF expression.

Results. The predominance of stroma over the parenchymal component was observed in 60.0% of SEBC and 46.6% of nonedematous breast cancer (NEBC) ($p > 0.05$) and was not associated with SEBC metastasis (the difference between SEBC with a predominance of stroma and SEBC with a low stroma content according to the metastasis criterion is not significant, $\chi^2 = 0.02$, $p = 0.8$). All SEBC with immature stroma were metastatic. A correlation between metastasis and the presence of an immature type of stroma among SEBC was proven ($p < 0.05$). Lymphocytic infiltration of cancer has limited prognostic value. SEBC was characterized by more pronounced neoangiogenesis due to a higher SCMS index ($p < 0.05$) and VEGF expression ($p < 0.05$) compared to NEBC.

Conclusions. For SEBC compared to non-edematous forms, more pronounced neoangiogenesis is characteristic. Immature type of stroma was associated with metastasis of SEBC. The severity of the stromal component, immune cell infiltration of SEBC has limited prognostic value regarding metastasis and belonging of cancer to a certain immunophenotype.

For citation:

Bilyi OM, Yakovtsova II, Ivakhno IV. Peculiarities and prognostic significance of the stroma in secondary-edema breast cancers. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2025;33(1(52)):114–123. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-10>

ВСТУП

Вторинно-набряковий рак грудної залози (ВНПГЗ) є місцево-поширеним вузловим раком грудної залози, що складає 5–10% від загальної кількості РГЗ та в порівнянні з ненабряковою формою РГЗ (ННПГЗ) характеризується нижчим ступенем диференціювання, більшою відносною кількістю випадків триплет-негативних форм, гіршим показником загальної виживаності, більш високим рівнем експресії окремих генів, що мають вплив на прогноз перебігу захворювання, зокрема: Ki-67, PI3K/Akt, RhoC-GTPase, E-кадгерин, VEGF, PTGS2/COX2, ANGPT2/angiopoietin, тощо [12, 16, 18].

Серед факторів, що сприяють формуванню молекулярно-біологічних характеристик ВНПГЗ є мікрооточення, яке складається із сполучно-тканинного компонента, фібробластів, імунокомпетентних клітин та мікросудин [23]. В процесі формування та реорганізації строми посилюються інвазивні властивості ракових пухлин, змінюється склад клітин екстрацелюлярного матриксу, їх молекулярно-біологічні характе-

INTRODUCTION

Secondary-edematous breast cancers (SEBCs) are locally advanced nodular breast carcinomas, accounting for 5–10% of all breast cancer cases. Compared to non-edematous forms (NEBCs), they are characterized by a lower degree of differentiation, a higher relative incidence of triple-negative subtypes, poorer overall survival rates, and elevated expression levels of several genes associated with disease prognosis, including: Ki-67, PI3K/Akt, RhoC-GTPase, E-cadherin, VEGF, PTGS2/COX2, ANGPT2/angiopoietin, among others [12, 16, 18].

One of the contributing factors to the molecular and biological features of SEBCs is the tumor microenvironment, which consists of the connective tissue stroma, fibroblasts, immunocompetent cells, and microvasculature [23]. During the formation and remodeling of the stroma, the invasive potential of cancer cells increases, the composition of extracellular matrix (ECM) cells changes, as do their molecular-biological properties and signaling pathway cascades [2, 5, 25]. The tumor stroma itself significantly influences the biological behavior

ристики, каскади сигнальних шляхів [2, 5, 25]. Саме строма ракових пухлин має вплив на біологічну поведінку та прогноз перебігу захворювання та визначає чутливість раку до таргетної терапії [3, 7, 8, 23].

Мета роботи – удосконалення морфологічних критеріїв діагностики та прогнозу перебігу ВНРГЗ на підставі дослідження клініко-морфологічних та молекулярно-біологічних характеристик стромального компонента пухлин.

and clinical prognosis of the disease and determines the sensitivity of the cancer to targeted therapies [3, 7, 8, 23].

Objective – is to improve the morphological criteria for the diagnosis and prognosis of the clinical course of secondary-edematous breast cancer (SEBC) based on the analysis of the clinical-morphological and molecular-biological characteristics of the tumor stromal component.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Проведено патоморфологічне дослідження 45 хворих на рак грудної залози (РГЗ), що були прооперовані у Державній установі «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» в період 2015–2019 рр.

Пацієнток було розподілено на дві групи: I групи дослідження склали 30 хворих на ВНРГЗ (T4bN0-3M0), середній вік $57,8 \pm 4,1$ року та II групи (контролю) – 15 хворих на місцево-поширений рак грудної залози без набряку (T3-4N1-3M0), середній вік $56,8 \pm 6,3$ року.

Розмір пухлини визначався за даними морфологічного дослідження. У I групі середній діаметр пухлин становив $5,1 \pm 0,8$ см, при цьому у 63,4% випадків діаметр пухлин був до 5 см, а у 36,6% – більше 5 см. У II групі середній діаметр пухлин становив $4,8 \pm 0,7$ см, при цьому у переважної більшості випадків, а саме у 66,6% (10/15) діаметр пухлин був менше 5 см, понад 5 см – у 33,3% (5/15).

За гістологічною формою 90% пухлин хворих I групи були представлені протоковою карциномою, 10% – часточковою. У групі контролю протоковий рак було діагностовано у 86,6% випадків, часточковий – у 13,4%.

За ступенем диференціювання в I групі 90% випадків мали G3 (низькодиференційований), 10% – G2 (помірнодиференційований). В II групі переважав ступінь G3, що склало 86,6% випадків.

За даними імуногістохімічного дослідження (ІГХ) трипан-біоптатів у I групі дослідження люмінальний тип А склав 13,3% (4 випадки), люмінальний тип В – 43,3% (13 випадків), тричі негативний тип – 26,7% (8 випадків) та HER 2-позитивний – 16,6% (5 випадків). У групі контролю – люмінальний тип А встановлено в 33,3% (5 випадків), люмінальний тип В – в 53,3% (8 випадків), HER 2 та тричі негативний типи в 6,6% (1 випадок) кожен.

Усім пацієнткам I та II групи була проведена неoad'ювантна поліхіміотерапія (НАПХТ). 10 пацієнток I групи отримали 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).

РГЗ (I та II груп дослідження) були розподілені на ті, що мали виражений стромальний компонент (50% та більше від загальної площі пухлини) та з низьким рівнем вмісту строми (< 49% площі пухлини). Також РГЗ були розподілені на три типи за характеристикою зрілості строми. Пухлини з незрілою стромою мали переважання тонких колагенових волокон, явища міксоматозу, високу клітинність за

A pathomorphological study was conducted on 45 cases of breast cancer (BC) in female patients who underwent surgery at the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» during the period from 2015 to 2019. The patients were divided into two groups: Group I included 30 patients with secondary-edematous breast cancer (SEBC) (T4bN0-3M0), with a mean age of 57.8 ± 4.1 years, and Group II (control group) – 15 patients with locally advanced non-edematous breast cancer (T3-4N1-3M0), with a mean age of 56.8 ± 6.3 years.

Tumor size was determined based on morphological examination data. In Group I, the mean tumor diameter was 5.1 ± 0.8 cm, with 63.4% of cases having a diameter up to 5 cm, and in 36.6% – more than 5 cm. In Group II, the mean tumor diameter was 4.8 ± 0.7 cm; in the vast majority of cases, namely in 66.6% (10/15), the diameter was less than 5 cm, and in 33.3% (5/15) – more than 5 cm.

Histologically, 90% of cancers in Group I were ductal carcinomas, while the remaining 10% were lobular. In the control group, ductal carcinoma was diagnosed in 86.6% of cases, and lobular – in 13.4%. By degree of differentiation, 90% of Group I cases were G3 (poorly differentiated), and 10% – G2 (moderately differentiated). In Group II, G3 tumors predominated, comprising 86.6%.

According to immunohistochemical (IHC) analysis of core needle biopsies, in Group I the luminal A subtype accounted for 13.3% (4 cases), luminal B – 43.3% (13 cases), triple-negative subtype – 26.7% (8 cases), and HER2-positive – 16.6% (5 cases). In the control group, luminal A was identified in 33.3% (5 cases), luminal B – in 53.3% (8 cases), HER2-positive and triple-negative subtypes – in 6.6% (1 case) each.

All patients in both Group I and Group II received neoadjuvant polychemotherapy (NAPCT). Additionally, 10 patients in Group I received therapy with Rixin-G. A partial response of SEBC to the administered treatment was observed in 63.4% (19 cases) of patients, and in 36.6% (11 cases) stabilization of the disease was achieved (cases with complete therapeutic pathomorphosis were not included in the study).

Breast cancers (Groups I and II) were classified as having a pronounced stromal component (50% or more of the total tumor area) or low stromal content (< 49% of the tumor area). BCs were also divided into three types according to stromal maturity characteristics. Tumors with immature stroma exhibited predominance of thin collagen fibers, myxoid changes, and high cellularity due to active fibroblasts. Mature stroma was

рахунок активних фібробластів. Зріла строма характеризувалась виключно грубими колагеновими волокнами, присутністю в малій кількості фіброцитів, відсутністю фібробластів, присутністю ділянок строми рубцевого вигляду. РГЗ зі змішаним (або проміжним) типом строми характеризувались проміжними характеристиками. До раків з незрілою стромою увійшли випадки зі змішаним типом строми, тобто наявністю як незрілої, так і проміжної або зрілої строми, проте наявність ділянок чіткого міксоматозу та новоутворених пухких колагенових волокон із хаотичним їх розташуванням давало змогу відносити рак до групи з незрілою стромою.

Оцінка рівня інфільтрації здійснювалась із урахуванням середнього рівня присутності стромальних лімфоцитів згідно з міжнародними рекомендаціями [20].

РГЗ I та II груп були також розподілені на ті, що мають високий рівень tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) – більше 60% та ті, що мають низький та помірний рівень TILs – менше 60%.

Щільність мікросудин (ЩМС) РГЗ (I та II групи) обраховували з визначенням абсолютної кількості судин в полі зору мікроскопа за методом *hot spot* (ділянок пухлини з найбільшим рівнем васкуляризації) при збільшенні $\times 400$. Для визначення судин імуногістохімічним методом (ІГХ) виявляли ендотелій з використанням моноклональних антитіл (МКАТ) до CD34.

Експресія VEGF була розподілена на негативну, + – при реакції 1–33% пухлинних клітин, ++ – реакції 34–66% клітин та +++ – реакції більш за 66% ракових клітин.

Матеріал пацієнток фіксували в 10% розчині нейтрального забуференого формаліну протягом 12-ти годин, після проводки за стандартною методикою матеріал заливали в парафін. Парафінові зрізи після забарвлення гематоксиліном та еозином піддавали гістологічному дослідженню при використанні мікроскопа Primo Star, об'єктиви $\times 4$, $\times 10$, $\times 40$, $\times 100$, $\times 400$.

Від пацієнток отримано інформовану згоду на участь у дослідженні. Проведені дослідження схвалені комітетом з медичної етики Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України».

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакета «MedCalc» (Version 20.009, trial). Для оцінки зв'язку між ознаками використовували точний критерій Фішера та непараметричний критерій χ^2 -квадрат Пірсона. Отримані значення показників груп дослідження представлені з розрахунком середньої величини та її похибки. Статистично значущими вважали результати при $p < 0,05$.

characterized by exclusively coarse collagen fibers, few fibrocytes, absence of fibroblasts, and areas resembling scar tissue. BCs with mixed (intermediate) stroma displayed transitional features. Cases with immature stroma included those with a mixed stromal type, where the presence of both immature and intermediate or mature stroma was observed, but the presence of distinct myxoid areas and newly formed loose collagen fibers arranged chaotically allowed these tumors to be classified as having immature stroma.

The level of lymphocytic infiltration was assessed based on the average presence of stromal lymphocytes according to international recommendations [20].

BC cases in Groups I and II were divided into those with a high level of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) – more than 60%, and those with low to moderate levels – less than 60%.

Microvessel density (MVD) in BC (Groups I and II) was calculated by determining the absolute number of vessels per microscopic field using the hot spot method (areas of the tumor with the highest vascularization) at $\times 400$ magnification. For vessel identification, an immunohistochemical method was used to detect the endothelium with monoclonal antibodies (mAbs) against CD34.

VEGF expression was graded as negative, + (1–33% of tumor cells reactive), ++ (34–66% of cells), and +++ (more than 66% of cancer cells).

Tissue samples from patients were fixed in 10% neutral buffered formalin for 12 hours, processed using standard protocols, and embedded in paraffin. Paraffin sections stained with hematoxylin and eosin were examined histologically under a Primo Star microscope using objectives $\times 4$, $\times 10$, $\times 40$, $\times 100$, $\times 400$.

Informed consent was obtained from all patients for participation in the study. The study was approved by the Ethics Committee of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

Statistical analysis of the study results was performed using the MedCalc software package (Version 20.009, trial). Fisher's exact test and Pearson's chi-square non-parametric test were used to assess relationships between variables. The obtained indicator values for the study groups are presented as mean values with standard error. Results were considered statistically significant at $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

РГЗ мали різний ступінь присутності стромального компонента, що може залежати від гістотипу РГЗ, відповіді на НАПХТ, особливостей секреції раковими клітинами факторів росту, інвазивними властивостями пухлини, продукцією матриксних колагенів та факторів, залучених у ремоделювання екстрацелюлярного матриксу [24].

Breast cancers demonstrated varying degrees of stromal component presence, which may depend on the histological subtype of the tumor, response to neo-adjuvant polychemotherapy (NAPCT), secretion patterns of growth factors by tumor cells, the invasive potential of the tumor, production of matrix metalloproteinases, and factors involved in extracellular matrix remodeling [24].

Переваження стромального компонента спостерігалось в усіх трьох випадках часточкового ВНРГЗ та в 16 із 19 випадків пухлин з частковою відповіддю (PR) на НАПХТ. Загалом ВНРГЗ з вираженим стромальним компонентом спостерігався в 60,0% (18/30) випадків, тоді як кількість спостережень з вираженим стромальним компонентом у групі порівняння була меншою та становила 46,6% (7/15) ($p > 0,05$).

Як видно з таблиці 1, метастазуючі ВНРГЗ мали практично ту саму площу стромального компонента, що й неметастазуючі, проте простежувалась чітка тенденція до більшої кількості випадків ВНРГЗ з переважанням стромального компонента серед нелюмінальних раків та особливо серед раків з тричі негативним імунотипом. Так серед 8 випадків ВНРГЗ з тричі негативним імунотипом виражений стромальний компонент був відзначений в 87,5% (7/8), тоді як серед інших типів (люмінальних та HER2) в 50,0% (11/11). Порівняння цих груп з розрахунком критерію χ^2 Пірсона показало відсутність статистично значущої залежності ($p = 0,06$), що може бути зумовлено недостатньо великою вибіркою.

Predominance of the stromal component was observed in all three cases of lobular SEBC and in 16 out of 19 cases with partial response (PR) to NAPCT. Overall, SEBCs with a pronounced stromal component were observed in 60.0% (18/30), whereas the number of cases with a pronounced stromal component in the comparison group was lower – 46.6% (7/15) ($p > 0.05$).

As shown in Table 1, metastatic SEBCs had approximately the same stromal area as non-metastatic tumors. However, a clear trend was observed toward a higher number of SEBC cases with predominant stromal component among non-luminal cancers, particularly in tumors with a triple-negative immunophenotype. Among 8 cases of SEBC with a triple-negative immunophenotype, a pronounced stromal component was present in 87.5% (7/8), whereas among other types (luminal and HER2-positive), it was found in 50.0% (11/22). Comparison of these groups using Pearson's chi-square test did not show a statistically significant association ($p = 0.06$), possibly due to the small sample size.

Таблиця 1. Порівняння ВНРГЗ з переважанням строми та з низьким вмістом строми за окремими ознаками
Table 1. Comparison of SEBCs with predominant stroma and low stromal content based on selected characteristics

Ознаки / Characteristics	ВНРГЗ з вираженим стромальним компонентом SEBC with pronounced stromal component, n=18	ВНРГЗ з низьким вмістом строми SEBC with low stromal content, n=12	Вірогідність Statistical significance $p < 0,05$
Метастазуючі / Metastatic	13 (72,2%)	9 (75,0%)	$\chi^2 = 0,02$ $p=0,8$
Неметастазуючі / Non-metastatic	5 (27,7%)	3 (25,0%)	
Люмінальні / Luminal	10 (55,5%)	3 (25,0%)	$\chi^2 = 2$ $p=0,09$
Нелюмінальні / Non-luminal	8 (26,5%)	9 (75,0%)	
Тричі негативний тип / Triple-negative type	7 (38,9%)	1 (8,3%)	$\chi^2 = 3,4$ $p=0,06$
Люмінальні + HER2 / Luminal + HER2	11 (61,1%)	11 (91,6%)	

Таким чином, більша кількість випадків раків нелюмінального типу та з тричі негативним імунотипом пояснює незначне переважання раків з вираженим стромальним компонентом серед ВНРГЗ в порівнянні з групою ННРГЗ, проте показник відносної площі строми має обмежене прогностичне значення.

Отримані нами дані збігаються з даними наукової літератури. Так, за даними Hagenaars S et al. [9] метастазування РГЗ не залежить від *tumor-stroma ratio* (TSR). Проте TSR є критерієм ефективності НАПХТ серед HER-2 негативних пухлин, а саме РГЗ з низьким вмістом строми мають кращу відповідь на НАПХТ. Отримані результати наводять на припущення, що пухлинна строма виконує захисну до пухлин функцію та надає можливість раковим клітинам уникати дії протипухлинних препаратів [9, 19].

Сполучно-тканинний компонент має характеристики особливостей орієнтації колагенових волокон, ступінь зрілості, наявності вторинних дистрофічних змін, зокрема гіалінозу та біомінералізації, клітинного складу.

На рисунках 1 та 2 показані ВНРГЗ з двома принципово різними типами строми: у першому – строма молода, представлена новоутвореними колагеновими волокнами, що мають орієнтацію пара-

Thus, the higher number of non-luminal and triple-negative cases explains the slight predominance of tumors with a pronounced stromal component among SEBCs compared to NEBCs. However, the relative stromal area has limited prognostic value.

These findings are consistent with data from the literature. According to Hagenaars S. et al. [9], BC metastasis did not correlate with tumor-stroma ratio (TSR). Nevertheless, TSR is a criterion for assessing NAPCT effectiveness among HER2-negative tumors, specifically indicating that BCs with low stromal content tend to respond better to NAPCT.

The results suggest that tumor stroma may play a protective role for the tumor, enabling cancer cells to evade antitumor agents [9, 19].

The connective tissue component displays various characteristics, such as collagen fiber orientation, degree of maturity, presence of secondary dystrophic changes (e.g., hyalinosis and biomineralization), and cellular composition.

Figures 1 and 2 illustrate SEBCs with two fundamentally different stromal types: in the first, the stroma is immature, represented by newly formed collagen fibers oriented parallel to tumor complexes and active fibroblasts; in the second, the stroma exhibits an inter-

лельно до комплексів ракових пухлин, активними фібробластами; у другому – строма з проміжним ступенем зрілості, містить переважно фібробласти, колагенові волокна потовщені з явищами гіалінозу, орієнтація колагенових волокон може бути перпендикулярно до паренхіматозних комплексів.

mediate degree of maturity, composed mainly of fibroblasts, thickened collagen fibers with signs of hyalinosi, and collagen fiber orientation may be perpendicular to parenchymal complexes.

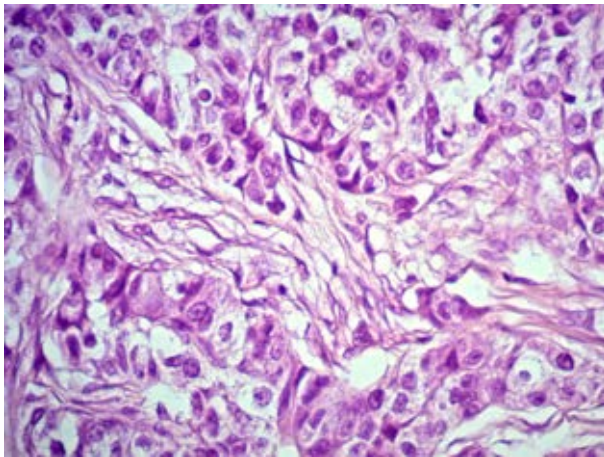


Рис. 1. РГЗ з ділянкою власної молодшої строми. Забарвлення гематоксиліном та еозином, зб. ×400
Fig. 1. BC with an area of native immature stroma. H&E staining, magnification × 400

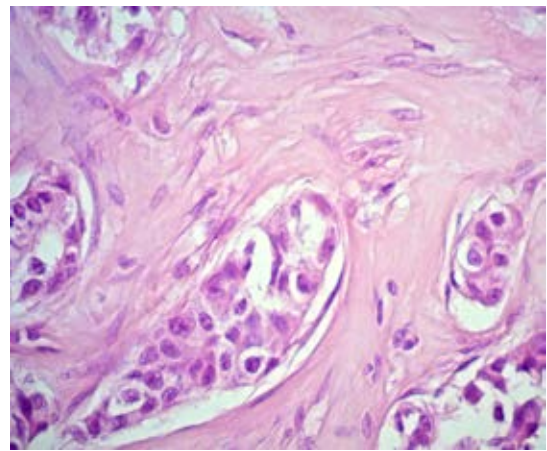


Рис. 2. Гіаліноз строми РГЗ. Забарвлення гематоксиліном та еозином, зб. ×400
Fig. 2. Stromal hyalinosi in BC. H&E staining, magnification × 400

Часто ВНРГЗ мали змішану строми з присутністю як молодшої пухкої сполучної тканини, так і більш зрілої, грубої, з явищами гіалінозу. Молода строма спостерігалась частіше на периферії пухлини в зонах інвазивного росту, проте в окремих випадках грубий гіаліноз був відзначений по всій площі первинної пухлини. Саме фібрування, гіаліноз і навіть дрібно-вогнищева петрифікація спостерігались в РГЗ, що мали лікувальний патоморфоз. Також серед часточкових РГЗ молода пухка строма була відсутня.

Як видно з таблиці 2, ВНРГЗ мали дещо більше випадків з незрілою та проміжною стромою за рахунок меншої кількості зі зрілою стромою, проте різниця не достовірна.

SEBCs frequently exhibited mixed stroma, combining areas of immature loose connective tissue and more mature, dense tissue with features of hyalinosi. Immature stroma was more commonly observed at the tumor periphery in zones of invasive growth; however, in some cases, coarse hyalinosi extended throughout the entire area of the primary tumor. Fibrosis, hyalinosi, and even focal microcalcification were seen in BCs exhibiting therapeutic pathomorphosis. Additionally, in lobular carcinomas, immature loose stroma was absent.

As shown in Table 2, SEBCs had a slightly higher number of cases with immature and intermediate stroma due to a lower number of cases with mature stroma, though the difference was not statistically significant.

Таблиця 2. Основні морфологічні критерії строми ВНРГЗ
Table 2. Main morphological criteria of SEBC stroma

Групи дослідження / Study groups	I група / Group I	II група / Group II	Вірогідність Significance
	n = 30	n = 15	p < 0,05
Морфологічні критерії / Morphological criteria			
Площа стромального компоненту – РГЗ з переважанням строми / Stromal component area – BC with predominant stroma	18 (60,0%)	7 (46,6%)	$\chi^2 = 0,7, p=0,39$
Зрілість строми / Stromal maturity			
Виключно зріла / Exclusively mature	6 (20,0%)	5 (33,3%)	$\chi^2 = 0,9, p=0,6$
Проміжний тип / Intermediate type	16 (53,0%)	7 (46,6%)	
Незріла з міксоматозом / Immature with myxoid changes	8 (26,6%)	3 (20%)	
Імуноклітинна інфільтрація пухлини / Tumor immune cell infiltration			
Високий рівень TILs // High level of TILs	6 (20,0%)	5 (33,3%)	$\chi^2 = 0,9, p=0,3$
Низький/помірний рівень TILs // Low/moderate level of TILs	24 (80%)	10(66,6%)	
Щільність мікросудин / Microvessel density (MVD)	16,2±1,2	11,5±1,4	(p<0,03)

При урахуванні імунофенотипу ВНРГЗ, виявлено, що всі раки з тричі негативним фенотипом мали проміжну та зрілу строму, що вочевидь можна пояснити лікувальним патоморфозом, характеристикою якого є заміщення пухлини саме грубою рубцевого виду стромою. Так серед 8 ВНРГЗ з тричі негативним фенотипом зріла строма спостерігалась у 37,5% (3/8), проміжна – в 62,5% (5/8), тоді як ВНРГЗ з люмінальним та HER2 типами мали зрілий тип строми в 13,6% (3/22), проміжний тип – 50,0% (11/22), незрілий тип – в 36,6% (8/22).

Зрілість строми ВНРГЗ є прогностичним критерієм метастазування. Всі 8 випадків ВНРГЗ з незрілою стромою були метастазуючі, а серед раків зі зрілою стромою 66,6% (4/6) – неметастазуючі, метастазування ВНРГЗ асоціювалося з незрілим типом строми ($\chi^2 = 3,9, p < 0,05$).

За даними літератури сполучно-тканинні волокна – *tumor-associated collagen signatures* (TACS) (пухлино-асоційовані колагенові маркери) є маркерами прогресії РГЗ, що характеризуються раннім відкладанням колагенових волокон навколо ракових клітин з подальшим ремоделюванням та реорієнтацією колагенових волокон. Не менш важливим основним компонентом строми РГЗ є пухлино-асоційовані фібробласти (CAF), які відіграють ключову роль у формуванні ракового мікрооточення [10, 11]. Доведено, що зниження експресії fibroblast activation protein (FAP) клітинами строми супроводжується сповільненням росту пухлини та покращенням відповіді до протипухлинної терапії, loss of SPRY2 expression. Наразі розробляються нові протипухлинні препарати, дія яких направлені на CAF, а саме: PLX3397, chloroquine, metformin or ATO, SB431542, fnti-FAP vaccine, BPs та інші [16].

Наступною характеристикою стромального компонента ВНРГЗ стала особливість імуноклітинної (запальної) інфільтрації. Пухлина знаходиться в постійному взаємозв'язку з імунною системою організму людини. Перебіг ЗН навіть на пізніх стадіях може залежати від імунних параметрів та наразі активно розробляється імунна терапія ЗН, що реактивує антипухлинну імунну відповідь [4]. За даними останніх досліджень доведено прогностичне значення пухлино-інфільтруючих лімфоцитів (TIL) в РГЗ [20–22].

Серед усіх випадків ВНРГЗ імуноклітинна інфільтрація строми була неоднорідною та коливалась у широких межах від відсутності до наявності дифузного густого інфільтрату за типом строми медулярних раків. Відсоток TILs коливався від 0 до 90%.

Як видно з таблиці 2, різниці за рівнем лімфоцитарної інфільтрації пухлин груп дослідження не виявлено, проте наявна слабка тенденція до меншого рівня імуноклітинної інфільтрації ВНРГЗ в порівнянні з ННРГЗ.

Наступною характеристикою строми ВНРГЗ стали особливість та ступінь васкуляризації, який відіграє ключову роль у зростанні та виживанні пухлинних клітин, а також є основним шляхом метастазування [14]. Встановлено, що середня ЩМС ВНРГЗ становила $16,2 \pm 1,2$, тоді як ННРГЗ – $11,5 \pm 1,4$ ($p < 0,03$). Також встановлено, що найбільш значущим рівнем ЩМС можна вважати кількість 10 та більше. Серед ВНРГЗ ЩМС ≥ 10 становила 90,0% (27/30), відпо-

Considering the immunophenotype of SEBCs, it was found that all triple-negative tumors exhibited either intermediate or mature stroma, which can be attributed to therapeutic pathomorphosis, typically characterized by the replacement of the tumor with coarse, scar-like stroma. Among the 8 triple-negative SEBC cases, mature stroma was observed in 37.5% (3/8), and intermediate in 62.5% (5/8), whereas SEBCs with luminal and HER2-positive types had mature stroma in 13.6% (3/22), intermediate in 50.0% (11/22), and immature in 36.6% (8/22).

Stromal maturity in SEBCs serves as a prognostic factor for metastasis. All 8 SEBC cases with immature stroma were metastatic, while among tumors with mature stroma, 66.6% (4/6) were non-metastatic. Metastasis in SEBC was associated with an immature stromal type ($\chi^2 = 3.9, p < 0.05$).

According to the literature, tumor-associated collagen signatures (TACS) are markers of BC progression characterized by early deposition of collagen fibers around cancer cells, followed by remodeling and reorientation of the collagen structure. Another key stromal component is cancer-associated fibroblasts (CAF), which play a central role in shaping the tumor microenvironment [10, 11]. It has been demonstrated that reduced expression of fibroblast activation protein (FAP) by stromal cells correlates with slowed tumor growth and improved response to antitumor therapy. Currently, new anticancer drugs targeting CAF are under development, including PLX3397, chloroquine, metformin or ATO, SB431542, anti-FAP vaccines, BPs, and others [16].

The next characteristic of the SEBC stromal component was the nature of immune (inflammatory) infiltration. The tumor is in constant interaction with the host immune system. Cancer progression, even at late stages, may depend on immune parameters, and immunotherapy aimed at reactivating antitumor immune responses is actively being developed [4]. According to recent studies, tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) have demonstrated prognostic value in BC [20–22].

Among SEBCs, stromal immune cell infiltration was heterogeneous, ranging from complete absence to dense diffuse infiltration similar to that seen in medullary-type stromas. TILs ranged from 0% to 90%.

As shown in Table 2, no significant difference in lymphocytic infiltration between study groups was identified, though there was a slight trend toward lower immune cell infiltration in SEBCs compared to NEBCs.

The next stromal feature analyzed in SEBCs was the degree of vascularization, which plays a crucial role in tumor cell growth, survival, and serves as a primary pathway for metastasis [14]. It was established that the average MVD in SEBCs was 16.2 ± 1.2 , compared to 11.5 ± 1.4 in NEBCs ($p < 0.03$). Moreover, an MVD value of ≥ 10 was identified as the most significant threshold. In SEBCs, MVD ≥ 10 was observed in 90.0% (27/30) of cases, and < 10 in 10.0% (3/30). Among NEBCs, MVD ≥ 10 was observed in 60.0% (9/15), and < 10 in 40.0% (6/15) ($\chi^2 = 5.6, p < 0.03$). However, no difference in MVD was found between metastatic and non-metastatic SEBCs (16.3 ± 2.2 vs. 16.2 ± 1.5), indicating limited prognostic value of MVD.

Expression of the angiogenesis marker VEGF was predominantly observed in the cytoplasm of tumor cells and, to a lesser extent, in stromal cells such as endo-

3. Chai F, Liang Y, Zhang F, et al. Systematically identify key genes in inflammatory and non-inflammatory breast cancer. *Gene*. 2016. Vol. 575, № 2–3. P. 600–614. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.09.025>
4. Chaudhuri S, Thomas S, Munster P. Immunotherapy in breast cancer: A clinician's perspective. *Journal of the National Cancer Center*. 2021. Vol. 1, № 2. P. 47–57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2021.01.001>
5. Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *The Lancet Oncology*. 2021. Vol. 22, № 8. P. 1151–1161. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00301-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00301-6)
6. Elayat G, Selim A. Angiogenesis in breast cancer: insights and innovations. *Clinical and Experimental Medicine*. 2024. Vol. 24, № 1. P. 178. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10238-024-01446-5>
7. Fan M, Wang K, Zhang Y, Ge Y, Lü Z, Li L. Radiogenomic analysis of cellular tumor-stroma heterogeneity as a prognostic predictor in breast cancer. *Journal of Translational Medicine*. 2023. Vol. 21, № 1. Article ID 851. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04748-6>
8. Ghannam S.F., Makhlof S., Alsaleem M., et al. The Conflicting Prognostic Role of the Stroma-Tumor Ratio in Breast Cancer Molecular Subtypes. *Modern Pathology*. 2024. Vol. 37, № 12. Article ID 100607. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2024.100607>
9. Hagenaars S.C., de Groot S., Cohen D., et al. Tumor-stroma ratio is associated with Miller-Payne score and pathological response to neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative early breast cancer. *International Journal of Cancer*. 2021. Vol. 149, P. 1181–1188. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.33700>
10. Hu D, Li Z, Zheng B, et al. Cancer-associated fibroblasts in breast cancer: Challenges and opportunities. *Cancer Communications (London)*. 2022. Vol. 42, № 5. P. 401–434. DOI: <https://doi.org/10.1002/cac2.12291>
11. Huijuan D., Wenting X., Lulu W., et al. Loss of SPRY2 contributes to cancer-associated fibroblasts activation and promotes breast cancer development. *Breast Cancer Research*. 2023. Vol. 25, Article 90. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-023-01683-8>
12. Jia Y, Li C, Feng C, et al. Prognostic prediction for inflammatory breast cancer patients using random survival forest modeling. *Translational Oncology*. 2025. Vol. 52. Article 102246. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2024.102246>
13. Lee C.M., Hwang Y., Jeong J.W., et al. BRCA1 mutation promotes sprouting angiogenesis in inflammatory cancer-associated fibroblast of triple-negative breast cancer. *Cell Death Discovery*. 2024. Vol. 10, № 1. Article 5. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01768-5>
14. Lugano R., Ramachandran M., Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020. Vol. 77. P. 1745–1770. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03351-7>
15. Madu C.O., Wang S., Madu C.O., Lu Y. Angiogenesis in Breast Cancer Progression, Diagnosis, and Treatment. *Journal of Cancer*. 2020. Vol. 11, № 15. P. 4474–4494. DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.44313>
16. Mao Y., Keller E.T., Garfield D.H., et al. Stroma cells in tumor microenvironment and breast cancer. *Cancer Metastasis Reviews*. 2013. Vol. 32, № 1–2. P. 303–315. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10555-012-9415-3>
17. Oshi M., Newman S., Tokumaru Y., et al. Intra-Tumoral Angiogenesis Is Associated with Inflammation, Immune Reaction and Metastatic Recurrence in Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, № 18. Article 6708. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21186708>
18. 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 Research and Treatment*. 2015. Vol. 153, № 3. P. 477–491. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3559-0>
19. Plava J., Burikova M., Cihova M., et al. Chemotherapy-triggered changes in stromal compartment drive tumor invasiveness and progression of breast cancer. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 2021. Vol. 40, № 1. Article 302. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02087-2>
20. Salgado R., Denkert C., Demaria S., et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of Oncology*. 2015. Vol. 26, № 2. P. 259–271. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl450>
21. Sun T., Wang T., Li X., et al. Tumor-infiltrating lymphocytes provides recent survival information for early-stage HER2-low-positive breast cancer: a large cohort retrospective study. *Frontiers in Oncology*. 2023. Vol. 13. Article 1148228. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1148228>
22. Van Berckelaer C., Rypens C., van Dam P., et al. Infiltrating stromal immune cells in inflammatory breast cancer are associated with an improved outcome and increased PD-L1 expression. *Breast Cancer Research*. 2019. Vol. 21. Article 28. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1108-1>
23. Xu M., Zhang T., Xia R., et al. Targeting the tumor stroma for cancer therapy. *Molecular Cancer*. 2022. Vol. 21. Article 208. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01670-1>
24. Yarias-Pulido H., Cimino-Mathews A., Chaher N., et al. The combined presence of CD20+ B cells and PD-L1+ tumor-infiltrating lymphocytes in inflammatory breast cancer is prognostic of improved patient outcome. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018. Vol. 171, № 2. P. 273–282. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4834-7>
3. Chai F, Liang Y, Zhang F, et al. Systematically identify key genes in inflammatory and non-inflammatory breast cancer. *Gene*. 2016;575(2–3):600–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.09.025>
4. Chaudhuri S, Thomas S, Munster P. Immunotherapy in breast cancer: A clinician's perspective. *Journal of the National Cancer Center*. 2021;1(2):47–57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2021.01.001>
5. Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *The Lancet Oncology*. 2021;22(8):1151–61. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00301-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00301-6)
6. Elayat G, Selim A. Angiogenesis in breast cancer: insights and innovations. *Clinical and Experimental Medicine*. 2024;24(1):178. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10238-024-01446-5>
7. Fan M, Wang K, Zhang Y, Ge Y, Lü Z, Li L. Radiogenomic analysis of cellular tumor-stroma heterogeneity as a prognostic predictor in breast cancer. *Journal of Translational Medicine*. 2023;21(1):851. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04748-6>
8. Ghannam SF, Makhlof S, Alsaleem M, et al. The Conflicting Prognostic Role of the Stroma-Tumor Ratio in Breast Cancer Molecular Subtypes. *Modern Pathology*. 2024;37(12):100607. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2024.100607>
9. Hagenaars SC, de Groot S, Cohen D, et al. Tumor-stroma ratio is associated with Miller-Payne score and pathological response to neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative early breast cancer. *International Journal of Cancer*. 2021;149:1181–8. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.33700>
10. Hu D, Li Z, Zheng B, et al. Cancer-associated fibroblasts in breast cancer: Challenges and opportunities. *Cancer Communications (London)*. 2022;42(5):401–34. DOI: <https://doi.org/10.1002/cac2.12291>
11. Huijuan D, Wenting X, Lulu W, et al. Loss of SPRY2 contributes to cancer-associated fibroblasts activation and promotes breast cancer development. *Breast Cancer Research*. 2023;25:90. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-023-01683-8>
12. Jia Y, Li C, Feng C, et al. Prognostic prediction for inflammatory breast cancer patients using random survival forest modeling. *Translational Oncology*. 2025;52:102246. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2024.102246>
13. Lee CM, Hwang Y, Jeong JW, et al. BRCA1 mutation promotes sprouting angiogenesis in inflammatory cancer-associated fibroblast of triple-negative breast cancer. *Cell Death Discovery*. 2024;10(1):5. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01768-5>
14. Lugano R, Ramachandran M, Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020;77:1745–70. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03351-7>
15. Madu CO, Wang S, Madu CO, Lu Y. Angiogenesis in Breast Cancer Progression, Diagnosis, and Treatment. *Journal of Cancer*. 2020;11(15):4474–94. DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.44313>
16. Mao Y, Keller ET, Garfield DH, et al. Stroma cells in tumor microenvironment and breast cancer. *Cancer Metastasis Reviews*. 2013;32(1–2):303–15. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10555-012-9415-3>
17. Oshi M, Newman S, Tokumaru Y, et al. Intra-Tumoral Angiogenesis Is Associated with Inflammation, Immune Reaction and Metastatic Recurrence in Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(18):6708. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21186708>
18. 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 Research and Treatment*. 2015;153(3):477–91. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3559-0>
19. Plava J, Burikova M, Cihova M, et al. Chemotherapy-triggered changes in stromal compartment drive tumor invasiveness and progression of breast cancer. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 2021;40(1):302. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02087-2>
20. Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of Oncology*. 2015;26(2):259–71. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl450>
21. Sun T, Wang T, Li X, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes provides recent survival information for early-stage HER2-low-positive breast cancer: a large cohort retrospective study. *Frontiers in Oncology*. 2023;13:1148228. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1148228>
22. Van Berckelaer C, Rypens C, van Dam P, et al. Infiltrating stromal immune cells in inflammatory breast cancer are associated with an improved outcome and increased PD-L1 expression. *Breast Cancer Research*. 2019;21:28. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1108-1>
23. Xu M, Zhang T, Xia R, et al. Targeting the tumor stroma for cancer therapy. *Molecular Cancer*. 2022;21:208. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01670-1>
24. Yarias-Pulido H, Cimino-Mathews A, Chaher N, et al. The combined presence of CD20+ B cells and PD-L1+ tumor-infiltrating lymphocytes in inflammatory breast cancer is prognostic of improved patient outcome. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018;171(2):273–82. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4834-7>

25. Zhai Q., Fan J., Lin Q., et al. Tumor stromal type is associated with stromal PD-L1 expression and predicts outcomes in breast cancer. *PLoS One*. 2019. Vol. 14, № 10. Article e0223325. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223325>

25. Zhai Q., Fan J., Lin Q., et al. Tumor stromal type is associated with stromal PD-L1 expression and predicts outcomes in breast cancer. *PLoS One*. 2019;14(10):e0223325. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223325>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Подальше покращення морфологічної діагностики на тлі ПХТ у хворих на ВНРГЗ.

Further improvement of morphological diagnostics during chemotherapy in patients with secondary-edema breast cancer.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

The authors state no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України.
Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Розробити програму комплексного лікування хворих на вторинно-набряковий рак грудної залози з урахуванням механізмів патогенезу запального і набрякового компонентів агресивності пухлинного процесу», номер державної реєстрації: 0118U001712, шифр теми: НАМН 03.18, прикладна, термін виконання: 2018–2020 рр., керівник – директор Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», доктор медичних наук, професор М.В. Красносельський.

Financed by the state budget of Ukraine.
The paper is a fragment of the planned research project of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» «Development of the program of comprehensive treatment for patients with secondary edematous breast cancer with consideration for mechanisms of pathogenesis of the inflammatory and edematous components of the aggressiveness of the tumor process», state registration number: 0118U001712, code: NAMS 03.18, applied, period for performance: 2018–2020, led by Director of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Doctor of Medical Sciences, Professor M.V. Krasnoselskyi.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Білий Олександр Миколайович – кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, старший науковий співробітник відділення онкологічної хірургії Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: abely@ukr.net
моб.: +38 (067) 280-73-89
Внесок автора: збір, обробка, аналіз інформації, написання тексту статті.

Bilyi Oleksandr Mykolayovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the department of Oncology, Radiology and Radiation Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Health of Ukraine, Senior researcher of the Department of Oncological Surgery of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82 Hryhoriiia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: abely@ukr.net
tel.: +38 (067) 280-73-89
Author's contribution: collecting, processing and analyzing information, writing the article.

Яковцова Ірина Іванівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри патологічної анатомії та судово-медичної експертизи Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: docpathomorph@gmail.com
моб.: +38 (067) 571-18-11
Внесок автора: збір, обробка, аналіз інформації.

Yakovtsova Iryna Ivanivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Examination of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: docpathomorph@gmail.com
tel.: +38 (067) 571-18-11
Author's contribution: collecting, processing and analyzing information.

Івахно Ігор Володимирович – кандидат медичних наук, доцент кафедри патологічної анатомії та судово-медичної експертизи Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: igorv.lvakhno@gmail.com
моб.: +38 (095) 665-39-91
Внесок автора: збір, обробка, аналіз інформації.

Ivakhno Ihor Volodymyrovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medical Examination of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: igorv.lvakhno@gmail.com
tel.: +38 (095) 665-39-91
Author's contribution: collecting, processing and analyzing information.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
20.01.2025

Отримано після рецензування
Received after review
21.02.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
23.02.2025

Опубліковано
Published
28.02.2025