



КАРАЗІНСЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КЛАСИКА, ЩО ВИПЕРЕДЖАЄ ЧАС

ТОМ XXXIII
3(54) | 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 № 17 від 30.06.2025 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 «І – Охорона здоров'я» (Додаток 4 до наказу
Міністерства освіти і науки України від 02.07.2020 р. № 886)
за спеціальностями: «І2 – Медицина»



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

Контент доступний за ліцензією Creative Commons «Attribution» 4.0

Research and practice edition

**The Journal of V.N. Karazin
Kharkiv National University.
Series MEDICINE**

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

Founder and publisher V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine
Established in 1992
Published 6 times a year



Listed in the scientific printed
professional editions of Ukraine (category B)
which can publish these results in «I – Healthcare» field
(Annex 4 to Order No 886
of Ministry of Education and Science of Ukraine, 02.07.2020)
on the specialties: «I2 – Medicine»



With a focus of the editorial board on the standards and guidelines of
International Committee of Medical Journal Editors

The content is available under license from Creative Commons "Attribution" 4.0



KARAZIN UNIVERSITY
CLASSICS AHEAD OF TIME

VOLUME XXXIII
3(54) | 2025

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

UDC 61

DOI unique prefix of the
Journal publishing house:
10.26565

Approved for publication
by the decision
of the Academic Council
of V.N. Karazin
Kharkiv National University
of the Ministry of Education
and Science of Ukraine
(record № 17 of 30/06/2025)

Media identifier
in the Register of the field
of Media Entities: R30-04449
(Decision № 1538 dated 9/05/2024
of the National Council
of Television and
Radio Broadcasting of Ukraine,
Protocol № 15)

Certificate of registration
of publishing industry entity
in the State Register of Publishers,
Manufacturers and Distributors
of Printed Products
ΔK № 3367
Issued 13/01/2009

Editorial office address:
4 Svobody Sq.,
Kharkiv, 61022, Ukraine
ph/fax: +38 (057) 702-04-55
e-mail: ukrmedsci@gmail.com
journal.medicine@karazin.ua,

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-08>
УДК 616-006.6-018.2:577.1



OPEN ACCESS

Особливості та прогностичне значення епітеліально-мезенхімальної трансформації вторинно-набрякових раків грудної залози

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

Яковцова І.І.², <https://orcid.org/0000-0002-1027-9215>, e-mail: docpathomorph@gmail.com

Івахно І.В.², <https://orcid.org/0000-0002-5229-0068>, e-mail: igorv.ivakhno@gmail.com

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна,

²Харківський національний медичний університет

Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

Peculiarities and prognostic significance of epithelial-mesenchymal transition in secondary edematous breast cancers

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

Yakovtsova I.I.², <https://orcid.org/0000-0002-1027-9215>, e-mail: docpathomorph@gmail.com

Ivakhno I.V.², <https://orcid.org/0000-0002-5229-0068>, e-mail: igorv.ivakhno@gmail.com

¹V.N. Karazin Kharkiv National University

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

²Kharkiv National Medical University

of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

вторинно-набряковий рак грудної залози, епітеліально-мезенхімальна трансформація, імуногістохімія, Е-кадгерин, N-кадгерин, віментин, цитокератин 18, прогностичні маркери.

Для кореспонденції:

Білий Олександр Миколайович
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра онкології, радіології та радіаційної медицини; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: abely@ukr.net

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

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Вторинно-набрякові раки грудної залози (ВНРГЗ) не мають самостійних морфологічних та молекулярних характеристик, проте відрізняються від ненабрякових форм більш агресивною біологічною поведінкою. Проблема визначення морфологічних та молекулярно-біологічних критеріїв ВНРГЗ, що зумовлюють клінічну поведінку пухлин, залишається не вирішеною.

Мета роботи – дослідити особливості та прогностичне значення епітеліально-мезенхімальної трансформації ВНРГЗ.

Матеріали та методи. Сформовано дві групи дослідження: I група ВНРГЗ – 30 випадків та II група – 15 хворих на місцево-поширений рак грудної залози без набряку стадії Т3-4N1-3M0. Серед досліджуваних параметрів були: експресія панцитокератину, цитокератину 18 (ЦК18), Е-кадгерину, віментину, N-кадгерину, стадія епітеліально-мезенхімальної трансформації (EMT).

Результати дослідження. У разі ВНРГЗ визначена позитивна реакція ракових клітин до панцитокератину в усіх випадках, гетерогенна реакція до цитокератину 18, яка була статистично значуще нижчою при ВНРГЗ в порівнянні з групою контролю. Доведено також зниження експресії Е-кадгерину серед ВНРГЗ ($p < 0,05$) з негативною реакцією у 46,6%, що супроводжувалося появою реакції до N-кадгерину в 50% ВНРГЗ, зворотною кореляційною залежністю між експресією N-кадгерину та Е-кадгерину ($r = -0,46$, $p < 0,03$). Також встановлено прогностичне значення експресії Е-кадгерину, доведено, що для метастатичних ВНРГЗ характерне зниження рівня експресії Е-кадгерину ($\chi^2 = 8,8$, $p < 0,05$). Аберантна експресія віментину в цитоплазмі ракових клітин з'являлась в 43,3% ВНРГЗ. Із урахуванням коекспресії вищезазначених імуногістохімічних маркерів епітеліального фенотипу (ЦК18 та Е-кадгерину) та мезенхімального фенотипу (віментину та N-кадгерину) проведено розподіл ВНРГЗ за стадією EMT. Відсутність EMT відзначена в 36,6% ВНРГЗ. Не було статистично значущої залежності між появою EMT та приналежністю РГЗ до груп дослідження ($\chi^2 = 0,4$, $p = 0,51$), проте встановлено, що для ВНРГЗ характерна більш висока її стадія. Так EMT 0–1 стадії спостерігалась в 46,6% серед ВНРГЗ та в 93,3% серед ненабрякового раку грудної залози ($\chi^2 = 8,6$, $p < 0,01$).

Висновки. У випадку ВНРГЗ встановлено гетерогенний характер експресії цитокератину 18; рівень його експресії був нижчим порівняно з контрольною групою. Доведено також зниження експресії Е-кадгерину у ВНРГЗ ($p < 0,05$), що має прогностичне значення: для метастатичних ВНРГЗ характерне більш виражене зниження рівня Е-кадгерину ($\chi^2 = 8,8$; $p < 0,05$). Кореляційного зв'язку між наявністю EMT та належністю РГЗ до груп дослідження не виявлено ($\chi^2 = 0,4$; $p = 0,51$). Водночас для ВНРГЗ встановлено вищу стадію EMT.

Для цитування:

Білий О.М., Яковцова І.І., Івахно І.В. Особливості та прогностичне значення епітеліально-мезенхімальної трансформації вторинно-набрякових раків грудної залози. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. №3(54). С. 396–406. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-08>

Keywords:

secondary edematous breast cancer, epithelial-mesenchymal transition (EMT), E-cadherin, immunohistochemistry, N-cadherin, vimentin, cytokeratin 18, prognostic markers.

For correspondence:

Bilyi Oleksandr Mykolaiovych
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Oncology,
Radiology and Radiation Medicine;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: abely@ukr.net

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

ABSTRACT

Background. Secondary edematous breast cancers (SEBC) do not possess distinct morphological or molecular characteristics, yet they are marked by more aggressive biological behavior compared to non-edematous forms. The issue of identifying morphological and molecular-biological criteria for SEBC that determine the clinical behavior of tumors remains unresolved.

Purpose – was to investigate the peculiarities and prognostic significance of epithelial-mesenchymal transition in SEBC.

Materials and methods. Two study groups were formed: Group I – SEBC (30 cases) and Group II – 15 patients with locally advanced non-edematous breast cancer at stages T3-4N1-3M0. The parameters studied included: expression of pancytokeratin, cytokeratin 18 (CK18), E-cadherin, vimentin, N-cadherin, and the stage of epithelial-mesenchymal transition (EMT).

Results. In SEBC, all cases showed a positive reaction of cancer cells to pancytokeratin, while a heterogeneous reaction to CK18 was observed, which was statistically significantly lower in SEBC compared to the control group. A decrease in E-cadherin expression in SEBC was also demonstrated ($p < 0.05$), with 46.6% of cases showing a negative reaction, which was accompanied by the appearance of N-cadherin expression in 50% of SEBC cases. A negative correlation between N-cadherin and E-cadherin expression was identified ($r = -0.46$, $p < 0.03$). The prognostic significance of E-cadherin expression was also established. It was shown that metastatic SEBCs are characterized by reduced E-cadherin expression ($\chi^2 = 8.8$, $p < 0.05$). Aberrant vimentin expression in the cytoplasm of cancer cells was found in 43.3% of SEBC cases. Based on the co-expression of epithelial phenotype markers (CK18 and E-cadherin) and mesenchymal phenotype markers (vimentin and N-cadherin), SEBC cases were classified according to EMT stage. EMT was absent in 36.6% of SEBC cases. No statistically significant association was found between the presence of EMT and the group affiliation of breast cancer ($\chi^2 = 0.4$, $p = 0.51$). However, SEBC was characterized by a higher EMT stage. EMT stages 0–1 were observed in 46.6% of SEBC cases versus 93.3% in non-edematous breast cancer ($\chi^2 = 8.6$, $p < 0.01$).

Conclusions. SEBC is characterized by heterogeneous expression of cytokeratin 18, with significantly lower levels compared to the control group. A decrease in E-cadherin expression was also established ($p < 0.05$), which has prognostic value: metastatic SEBC cases showed a more pronounced decrease in E-cadherin levels ($\chi^2 = 8.8$; $p < 0.05$). No correlation was found between the presence of EMT and breast cancer group affiliation ($\chi^2 = 0.4$; $p = 0.51$), although SEBC demonstrated a higher EMT stage.

For citation:

Bilyi OM, Yakovtsova II, Ivakhno IV. Peculiarities and prognostic significance of epithelial-mesenchymal transition in secondary edematous breast cancers. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;3(54):396–406. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-08>

ВСТУП

Вторинно-набрякові раки грудної залози (ВНРГЗ) є окремим типом раку, який не має специфічних ознак і поєднує в собі різні гістологічні варіанти пухлин [9, 13]. Проте для ВНРГЗ, порівняно з ненабряковими формами раку, характерними є нижчий ступінь диференціювання, більша кількість випадків триплет-негативних форм (у межах 17,7–31,25%), за даними деяких авторів – мають підвищену експресію Е-кадгерину, Ki-67, PI3K/Akt, RhoC-GTPase, генів, що залучені до неоангіогенезу (VEGF, TBXA2R, PTGS2/COX2, THBD/thrombomodulin, та ANGPT2/angiopoietin-2), AP-1 сигнальний шлях, включаючи транскрипційні фактори JUN, JUNB, FOS, FOSB, тощо [3, 4, 11, 19].

Одним із важливих прогностичних механізмів при злоякісних новоутвореннях різної локалізації

INTRODUCTION

Secondary edematous breast cancers (SEBC) represent a distinct type of breast cancer that lacks specific features and encompasses various histological tumor variants [9, 13]. However, compared to non-edematous forms, SEBC is characterized by a lower degree of differentiation, a higher incidence of triple-negative subtypes (ranging from 17.7% to 31.25%), and, according to some authors, increased expression of E-cadherin, Ki-67, PI3K/Akt, RhoC-GTPase, genes involved in neoangiogenesis (VEGF, TBXA2R, PTGS2/COX2, THBD/thrombomodulin, and ANGPT2/angiopoietin-2), and the AP-1 signaling pathway, including transcription factors such as JUN, JUNB, FOS, and FOSB [3, 4, 11, 19].

One of the important prognostic mechanisms in malignant tumors of various localizations is

є епітеліально-мезенхімальна трансформація (EMT), яка відображає перехід клітин від епітеліального до мезенхімального фенотипу. Наявні у науковій літературі дослідження висвітлюють прогностичне значення EMT та окремих генетичних мутацій при різних гістологічних формах раку грудної залози (РГЗ), тоді як особливості EMT та її клінічна роль у ВНРГЗ залишаються недостатньо вивченими [2, 5–7, 15, 17].

Саме визначення морфологічних та молекулярно-біологічних характеристик ВНРГЗ, зокрема особливостей EMT, є важливою умовою для розуміння їх клінічної поведінки та обґрунтування персоналізованої терапії.

Мета роботи – дослідити особливості та прогностичне значення епітеліально-мезенхімальної трансформації ВНРГЗ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Було сформовано дві групи дослідження: I група – вторинно-набрякові РГЗ (ВНРГЗ) 30 випадків та II група – порівняння – 15 хворих на місцево-поширений рак грудної залози без набряку (ННРГЗ) в стадії T3-4N1-3M0.

Середній вік пацієнтів I групи склав $57,8 \pm 4,1$ року. 63,4% (19/30) раків мали діаметр < 5 см, 36,6% (11/30) – > 5 см. Середній діаметр пухлин становив $5,1 \pm 0,8$ см. 90% (27/30) раків були представлені протоковою карциномою. Інші 3 випадки – часточковою. 90% (27/30) ВНРГЗ мали диференціювання G3, інші 3 випадки – G2. За даними імуногістохімічних досліджень (ІГХ) трепан-біоптатів люмінальний тип А складав 13,3% (4/30), люмінальний тип В – 43,3% (13/30), тричі негативний тип – 26,66% (8/30), HER2-позитивний – 16,6% (5/30).

Всім пацієнткам була проведена неoad'ювантна терапія (НАПХТ). Терапія ранселексом була проведена на 10 пацієнткам. Часткова відповідь спостерігалась в 63,4% (19/30), у 36,6% (11/30) відбулася стабілізація процесу. Дослідження було проведено на операційному матеріалі. Відповідно випадки з повною відповіддю на НАПХТ не були взяті.

Пацієнтки II групи (контролю) мали вік $56,8 \pm 6,3$ року. Пухлини понад 5 см були у 33,3%. Протоковий рак діагностовано у 13 хворих (86,6%), часточковий – у 2 (13,4%). В групі контролю переважали низькодиференційовані раки, що склали 86,6% (13/15). Люмінальний тип А встановлено в 33,3% (5/15), люмінальний тип В – в 53,3% (8/15), HER2 та тричі негативний типи в 6,6% (1/15) кожні.

Імуногістохімічне дослідження було проведено на вказаних 30 пухлинах I групи та 15 пухлинах II групи. Оцінку епітеліального імунофенотипу проводили з використанням маркерів виробництва DAKO (Данія): панцитокератин (AE1/AE3), цитокератин 18 (ЦК18), E-кадгерин (EP700Y); оцінку мезенхімального імунофенотипу визначалась з використанням МКАТ до віментину (V9) та N-кадгерину (клон 3B9).

За ступенем EMT пухлини були розділені на 6 стадій: 0 – рак без EMT (без експресії мезенхімальних маркерів); 1 – рак з ознаками EMT, переважно епітеліального фенотипу (експресія епітеліальних маркерів переважала над мезенхімальними, $p < 0,05$); 2 – рак з проміжним епітеліальним фенотипом (експресія епітеліальних маркерів переважала над експресією мезенхімальних маркерів, $p > 0,05$); 3 – рак

epithelial-mesenchymal transition (EMT), which reflects the shift of cells from an epithelial to a mesenchymal phenotype. Existing scientific literature highlights the prognostic value of EMT and specific genetic mutations in various histological subtypes of breast cancer (BC); however, the features of EMT and its clinical relevance in SEBC remain insufficiently studied [2, 5–7, 15, 17].

Identifying the morphological and molecular-biological characteristics of SEBC, particularly EMT features, is crucial for understanding their clinical behavior and for substantiating personalized therapy approaches.

Objective – was to investigate the peculiarities and prognostic significance of epithelial-mesenchymal transition in SEBC.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

Two study groups were formed: Group I – secondary edematous breast cancers (SEBC), 30 cases; and Group II – comparison group – 15 patients with locally advanced breast cancer without edema at stage T3-4N1-3M0.

The average age of patients in Group I was $57,8 \pm 4,1$ years. Tumors less than 5 cm in diameter were observed in 63.4% (19/30), and larger than 5 cm in 36.6% (11/30). The average tumor size was $5,1 \pm 0,8$ cm. In 90% (27/30) of cases, SEBC was represented by ductal carcinoma; the remaining 3 cases were lobular carcinoma. Grade 3 differentiation was found in 90% (27/30) of tumors, and grade 2 in 3 cases. According to immunohistochemical (IHC) data from core biopsies, the luminal A subtype was observed in 13.3% (4/30), luminal B in 43.3% (13/30), triple-negative in 26.66% (8/30), and HER2-positive in 16.6% (5/30).

All patients received neoadjuvant therapy (NACT). Rensellex-based therapy was administered to 10 patients. A partial response was observed in 63.4% (19/30), and stabilization in 36.6% (11/30). The study was conducted on surgical specimens. Cases with a complete response to NACT were excluded from the analysis.

Patients in Group II (control) had an average age of $56,8 \pm 6,3$ years. Tumors larger than 5 cm were present in 33.3% of cases. Ductal carcinoma was diagnosed in 13 patients (86.6%) and lobular carcinoma in 2 patients (13.4%). Poorly differentiated carcinomas predominated in the control group, accounting for 86.6% (13/15). The luminal A subtype was identified in 33.3% (5/15), luminal B in 53.3% (8/15), and both HER2-positive and triple-negative types in 6.6% (1/15) each.

IHC analysis was performed on the 30 tumors from Group I and the 15 tumors from Group II. The epithelial immunophenotype was evaluated using markers from DAKO (Denmark): pancytokeratin (AE1/AE3), cytokeratin 18 (CK18), and E-cadherin (EP700Y). The mesenchymal immunophenotype was assessed using monoclonal antibodies against vimentin (V9) and N-cadherin (clone 3B9).

Tumors were classified into six stages of EMT: 0 – tumors without EMT (no expression of mesenchymal markers); 1 – tumors with EMT signs and predominantly epithelial phenotype (expression of epithelial markers predominated over mesenchymal ones, $p < 0,05$); 2 – tumors with intermediate epithelial phenotype

з проміжним мезенхімальним фенотипом; 4 – рак з переважно мезенхімальним фенотипом; 5 – рак з мезенхімальним фенотипом.

Для оцінки інтенсивності експресії ІГХ маркерів (цитокератину 18, панцитокератину та віментину) використовували напівкількісну шкалу від 0 до 3+: 0 – відсутність експресії, «+» – слабка, «++» – помірна, «+++» – виражена експресія. Також підраховували відсоток імунопозитивних клітин у полі зору: 0 – відсутність експресії, 1 – 1-33% клітин, 2 – 34-66% клітин, 3 – 67-100% клітин.

Для E- та N-кадгерину слабкою експресією (1+) вважалась слабка інтенсивність мембранного забарвлення та реакція менше ніж в 10% пухлинних клітин, помірна реакція (2+) – при інтенсивному забарвленні та реакції більше за 10% пухлинних клітин, виражена реакція (3+) – при інтенсивному забарвленні більшості пухлинних клітин.

ІГХ дослідження проводили два незалежні фахівці патолога, рівень узгодженості між ними щодо відсотка експресії маркерів оцінювався за допомогою коефіцієнта міжкласової кореляції (ICC), який розраховувався в програмі «MedCalc» (Version 20.009, trial).

Дослідження проводилося відповідно до вимог біоетики з дотриманням положень Гельсінської декларації прав людини (2013), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідно до законів України. Всім хворим після підписання інформованої згоди на участь у даному дослідженні було проведено повноцінне обстеження.

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 обчисленням стандартної помилки середнього. Статистично значущими вважали результати при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Дослідження ЕМТ ґрунтувалося на оцінці коекспресії маркерів епітеліального фенотипу – цитокератину ПАН (ЦК ПАН), цитокератину 18 (ЦК18), E-кадгерину – та мезенхімального фенотипу – віментину і N-кадгерину. Окремо було оцінено діагностичне та прогностичне значення кожного маркера.

Експресія ЦК ПАН була наявна в усіх 30 випадках ВНРГЗ, що є загальною ознакою злоякісних пухлин епітеліального гістогенезу [16]. Реакція локалізувалася в цитоплазмі клітин і переважно була вираженою або помірною, без суттєвих відмінностей порівняно з II групою РГЗ (без набряків).

ЦК18 є проміжним філаментом низької молекулярної ваги, що експресується в цитоплазмі епітеліальних клітин [10]. В ракових клітинах ЦК18 основної групи демонстрував гетерогенну реакцію, яка в 6,6% (2/30) була відсутня. Часто спостерігалась вогнищева слабка та помірна реакція окремих груп ракових клітин, що відповідало слабкому рівню експресії. У ВНРГЗ виявлено нижчий рівень експресії ЦК18 порівняно з II групою ($\chi^2 = 8,2$; поправка Йейтса; $p < 0,05$) (табл. 1). При цьому слабкий рівень експресії ЦК18 асоцію-

(epithelial marker expression predominated over mesenchymal, $p > 0.05$); 3 – tumors with intermediate mesenchymal phenotype; 4 – tumors with predominantly mesenchymal phenotype; 5 – tumors with mesenchymal phenotype.

To assess the intensity of IHC marker expression (CK18, pancytokeratin, and vimentin), a semi-quantitative scale from 0 to 3+ was used: 0 – no expression, «+» – weak, «++» – moderate, «+++» – strong expression.

The percentage of immunopositive cells per field of view was also recorded: 0 – no expression, 1 – 1–33% of cells, 2 – 34–66%, 3 – 67–100%.

For E-cadherin and N-cadherin, weak expression (1+) was defined as faint membrane staining in less than 10% of tumor cells; moderate expression (2+) – as intense staining in more than 10% of tumor cells; and strong expression (3+) – as intense staining in the majority of tumor cells.

The level of agreement between two pathologists in assessing marker expression was evaluated using the intraclass correlation coefficient (ICC), calculated with the «MedCalc» software (Version 20.009, trial).

The research was conducted in compliance with bioethical standards, the principles of the Declaration of Helsinki (2013), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, and the applicable laws of Ukraine. All patients provided written informed consent prior to participation.

Statistical analysis of the results was conducted using «MedCalc» (Version 20.009, trial). Fisher's exact test and Pearson's chi-squared test were used to assess relationships between variables. Group data are presented with standard error of the mean (SEM). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS

The EMT study was based on the assessment of co-expression of epithelial phenotype markers pancytokeratin (CK PAN), cytokeratin 18 (CK18), and E-cadherin and mesenchymal phenotype markers vimentin and N-cadherin. Each marker's diagnostic and prognostic significance was assessed separately.

Expression of CK PAN was present in all 30 SEBC cases, which is a common feature of malignant tumors of epithelial histogenesis [16]. The staining was localized in the cytoplasm and was predominantly strong or moderate, with no significant differences compared to Group II breast cancers.

CK18 is a low-molecular-weight intermediate filament expressed in the cytoplasm of epithelial cells [10]. In cancer cells of the main group, CK18 showed a heterogeneous pattern and was absent in 6.6% (2/30) of cases. Focal weak or moderate staining in clusters of cancer cells was often observed, corresponding to a low level of expression. SEBCs showed a significantly lower level of CK18 expression compared to Group II ($\chi^2 = 8.2$; Yates' correction; $p < 0.05$) (Table 1). A weak level of CK18 expression was associated with SEBC ($\chi^2 = 6.2$;

вався з ВНРГЗ ($\chi^2=6,2$, $p < 0,05$), а виражений рівень – з ННРГЗ ($\chi^2=9,5$, $p < 0,01$).

За даними літератури зниження ЦК18 відзначається в клітинних лініях РГЗ з вираженою метастатичною активністю MDA-MB-231, mitoxantrone-selected resistant MCF-7/MX cells, з мезенхімальним та стовбуровим фенотипами та пов'язане з експресією EpCAM частково через Wnt/ β -catenin сигнальний шлях [15]. В оглядовій статті Yang J et al. (2018) [20], яка охоплює 4857 випадків раку грудної залози з різних досліджень, зазначено, що підвищений рівень цитокератину 18 у крові асоціювався з експресією прогестеронових рецепторів, HER2, більшим розміром пухлини, наявністю метастазів у лімфатичних вузлах, низьким ступенем диференціювання пухлин і вважався прогностичним маркером перебігу захворювання. При цьому тканнна експресія ЦК18 була зниженою при формах РГЗ з більш агресивними клініко-морфологічними характеристиками [10, 20]. Отримані в нашому дослідженні дані щодо статистично значущого зниження рівня експресії ЦК18 у ВНРГЗ порівняно з ННРГЗ узгоджуються з результатами, наведеними у науковій літературі.

Е-кадгерин є білком міжклітинної адгезії та одним з прогностичних факторів РГЗ [2]. Втрата Е-кадгерину спостерігається в клітинах раків з низькодиференційованим фенотипом, зі зміною їх форми та втратою міжклітинної адгезії, асоціюється з метастазуванням, агресивною клінічною поведінкою, загальною виживаністю, стадією захворювання [2, 8, 21].

$p < 0.05$), while a strong level was more typical of non-edematous breast cancers ($\chi^2 = 9.5$; $p < 0.01$).

According to the literature, CK18 downregulation is observed in breast cancer cell lines with high metastatic potential such as MDA-MB-231, mitoxantrone-selected resistant MCF-7/MX cells, with mesenchymal and stem-like phenotypes, and is associated with EpCAM expression, partly through the Wnt/ β -catenin signaling pathway [15]. In the review by Yang J. et al. (2018) [20], which analyzed 4,857 breast cancer cases from various studies, it was noted that elevated levels of cytokeratin 18 in the blood were associated with progesterone receptor and HER2 expression, larger tumor size, lymph node metastasis, lower tumor differentiation, and was considered a prognostic marker of disease progression. At the same time, tissue expression of CK18 was reduced in breast cancers with more aggressive clinicopathological features [10, 20]. The findings of our study showing a statistically significant decrease in CK18 expression in SEBC compared to non-edematous cases are consistent with the global literature.

E-cadherin is a cell adhesion protein and one of the prognostic factors in breast cancer [2]. Loss of E-cadherin is observed in cancer cells with a poorly differentiated phenotype, altered cell shape, and loss of intercellular adhesion, and is associated with metastasis, aggressive clinical behavior, overall survival, and disease stage [2, 8, 21].

In our study, E-cadherin expression was predominantly membranous, and in 36.6% (11/30) of Group I and 40%

Таблиця 1. Особливості експресії ІГХ маркерів та EMT РГЗ груп дослідження
Table 1. Characteristics of IHC marker expression and EMT in breast cancers of the study groups

Рівень експресії маркера, EMT Level of marker expression, EMT	I група, Group I n=30	II група, Group II n = 15	Вірогідність probability $p < 0,05$
Цитокератин 18 відсутність Absence of cytokeratin 18	2 (6,6%)	0	$\chi^2=8,2$, $p<0,05$
низький рівень / low level	13 (43,3%)	1 (6,6%)	
помірний / moderate виражений / marked	9 (30,1%) 6 (20,0%)	4 (26,7%) 10(66,7%)	
Панцитокератин низький рівень Low level of pancytokeratin	2 (6,6%)	2 (13,3%)	$\chi^2=3,6$, $p=0,16$
помірний / moderate	13 (43,3%)	5 (33,3%)	
виражений / marked	15 (50,0%)	8 (53,3%)	
Е-кадгерин відсутність Absence of E-cadherin	14 (46,6%)	5 (33,3%)	$\chi^2=8,0$, $p<0,05$
низький рівень / low level	8 (26,6%)	2 (13,3%)	
помірний / moderate	7 (23,4%)	3 (20,0%)	
виражений / marked	1 (3,4%)	5 (33,4%)	
Н-кадгерин відсутність Absence of N-cadherin	15 (50%)	9 (60,0%)	$\chi^2=2,8$, $p=0,24$
низький рівень / low level	10 (33,3%)	6 (40,0%)	
помірний / moderate	5 (16,6%)	0	
виражений / marked	0	0	
Віментин відсутність Absence of vimentin	17 (56,6%)	10 (66,6%)	$\chi^2=3,5$, $p=0,32$
низький рівень / low level	7 (23,3%)	4 (33,4%)	
помірний / moderate	4 (13,3%)	0	
виражений / marked	2 (6,8%)	0	
EMT – EMT +	11 (36,6%) 19 (63,4%)	7 (46,6%) 8 (53,4%)	$\chi^2=0,4$, $p=0,51$
EMT 0–1 стадії / EMT stages 0–1	14 (46,6%)	14 (93,3%)	$\chi^2=8,6$, $p<0,01$
EMT 2–4 стадії / EMT stages 2–4	15 (53,4%)	1 (6,6%)	

У нашому дослідженні експресія Е-кадгерину була переважно мембранною та в 36,6% (11/30) I групи і 40% (6/15) II групи – непостійною цитоплазматичною. Часточкові РГЗ мали негативну реакцію до Е-кадгерину, протокові РГЗ мали позитивну реакцію в 65,0% (26/40), серед I групи 59,2% (16/27), серед II групи 76,9% (10/13) ($p > 0,05$).

Як видно з таблиці 1, для ВНРГЗ характерне зниження експресії Е-кадгерину за рахунок більшої кількості випадків з негативною та слабкою реакцією та меншою кількістю випадків з вираженою реакцією. Для ВНРГЗ виражена експресія Е-кадгерину (χ^2 з поправкою Йейтца = 8,0, $p < 0,05$) була нехарактерна і спостерігалась лише в 3,4% (1/30).

Дослідження особливостей експресії Е-кадгерину у ВНРГЗ показало, що зниження та втрата експресії Е-кадгерину були більш притаманні ракам з метастазуванням. Серед 22 спостережень метастатичних ВНРГЗ повну втрату експресії маркера зафіксовано у 43,3% випадків (13/22), тоді як неметастатичних – лише в 3,3% (1/8). Єдиний випадок вираженої експресії Е-кадгерину був серед неметастатичних ВНРГЗ. При проведенні статистичної обробки отриманих даних доведено, що для метастатичних ВНРГЗ характерне зниження рівня експресії Е-кадгерину ($\chi^2=8,8$, $p < 0,05$), що може бути використано як критерій прогнозу ВНРГЗ.

N-кадгерин (нейрональний кадгерин) є трансмембранним глікопротеїном, що не має експресії в клітинах епітелію, проте його аберантна експресія може з'являтися в багатьох ракових пухлинах. В даному дослідженні реакція до N-кадгерину спостерігалась в 50% (15/15) ВНРГЗ, проте була переважно слабкою гетерогенною (див. табл. 1).

(6/15) of Group II cases, it was variably cytoplasmic. Lobular breast cancers showed a negative reaction to E-cadherin, while ductal carcinomas were positive in 65.0% (26/40) of cases – 59.2% (16/27) in Group I and 76.9% (10/13) in Group II ($p > 0.05$).

As shown in Table 1, SEBC is characterized by reduced E-cadherin expression, evidenced by a higher number of cases with negative and weak reactions and fewer cases with strong expression. Strong E-cadherin expression was uncharacteristic for SEBC (Yates' corrected $\chi^2 = 8.0$, $p < 0.05$) and was observed in only 3.4% (1/30) of cases.

The analysis of E-cadherin expression in SEBC revealed that reduced or absent E-cadherin expression was more typical of metastatic tumors. Among the 22 cases of metastatic SEBC, complete loss of E-cadherin expression was documented in 43.3% (13/22), whereas among non-metastatic SEBC cases, only one case (3.3%, 1/8) showed total loss. The only case of strong E-cadherin expression was observed in the non-metastatic SEBC group. Statistical analysis confirmed that metastatic SEBC was associated with significantly lower E-cadherin expression ($\chi^2 = 8.8$, $p < 0.05$), indicating its potential role as a prognostic marker for SEBC.

N-cadherin (neural cadherin) is a transmembrane glycoprotein that is not normally expressed in epithelial cells; however, aberrant expression may appear in various cancer types. In this study, N-cadherin expression was observed in 50% (15/30) of SEBC cases, though it was mostly weak and heterogeneous (see Table 1).

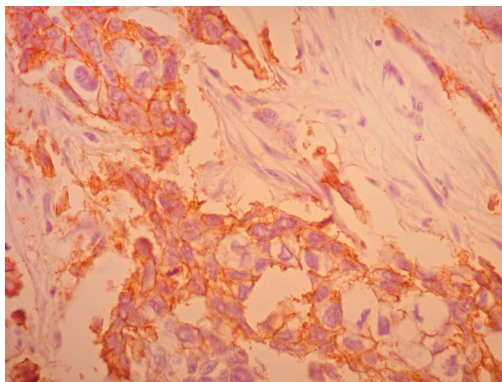
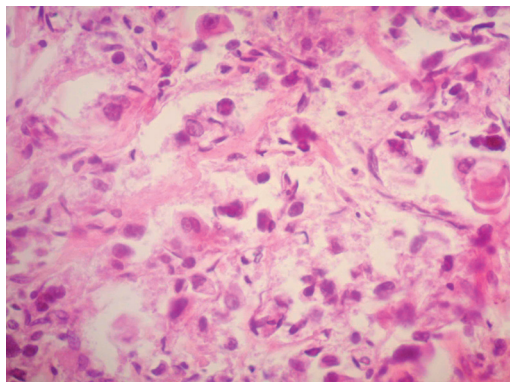


Рис. 1. Зліва: ВНРГЗ неспецифічного типу, плейоморфний варіант, з фенотипом EMT 3 ст. Ракові клітини розташовані відмежовано одна від іншої, мають поліморфну будову. Заб. Г+Е, зб. $\times 400$. Справа: виражена аберантна мембранна експресія N-кадгерину інвазивної ділянки ВНРГЗ, що мають фенотипові ознаки EMT

Fig. 1. Left: Secondary edematous breast cancer (SEBC) of non-specific type, pleomorphic variant, with EMT phenotype stage 3. Cancer cells are arranged separately from each other and exhibit polymorphic structure. Staining: H&E, magnification $\times 400$. Right: Pronounced aberrant membranous expression of N-cadherin in the invasive area of SEBC with phenotypic features of EMT

Не було жодного випадку з вираженою експресією маркера. Не виявлено різниці між групами дослідження за рівнем експресії N-кадгерину (див. табл. 1). Також доведено відсутність залежності між рівнем експресії N-кадгерину та метастазуванням ВНРГЗ ($\chi^2=3,4$, $p = 1,8$) при наявній тенденції до меншого рівня експресії маркера серед метастатичних ВНРГЗ. Так негативна реакція до N-кадгерину була в 75,0% (6/8) неметастатичних раків та в 40,9% (9/22) метастатичних,

There were no cases with strong N-cadherin expression. No significant differences were found between the study groups in terms of N-cadherin expression level (see Table 1). Additionally, no correlation was established between the level of N-cadherin expression and the presence of metastases in SEBC ($\chi^2 = 3.4$, $p = 1.8$), although there was a tendency toward lower N-cadherin expression in metastatic SEBC. Negative N-cadherin expression was observed in 75.0% (6/8) of non-metastatic cancers and in 40.9% (9/22)

а всі 5 випадків ВНРГЗ з помірною експресією маркера були серед метастатичних пухлин.

Було досліджено особливості коекспресії N-кадгерину та E-кадгерину, визначена зворотна кореляційна залежність ($r = -0,46$, $p < 0,03$), що визначає доведену появу експресії N-кадгерину при зниженні та втраті експресії E-кадгерину.

ОБГОВОРЕННЯ

За даними наукової літератури, феномен заміщення експресії E-кадгерину, типового для епітелію, N-кадгерином, або патологічним зростанням експресії N-кадгерину без зниження експресії E-кадгерину, має назву «cadherin switching» (CS) [1] або «кадгеринове перемикання». Цей процес сприяє метастазуванню, інвазії, ангиогенезу та апоптозу. Експресія N-кадгерину регулюється такими факторами як β -catenin, TGF- β , NF- κ B, Notch, miR-145 та іншим [22].

Віментин є проміжним мікрофіламентом та маркером клітин мезенхімального гістогенезу [12]. Поява експресії віментину за даними окремих авторів визначається в 18–75% РГЗ [5, 7] та свідчить про агресивну клінічну поведінку раків, зокрема за лімфоваскулярну інвазію, високий рівень експресії Ki-67, зниження диференціювання РГЗ, приналежність до триплетнегативного типу, є незалежним критерієм безрецидивної виживаності. Також доведено, що серед триплетнегативних РГЗ експресія віментину є значущим прогностичним критерієм, зокрема більш короткого терміну безрецидивної та загальної виживаності [5, 7, 18]. При цьому експресія віментину зустрічається також серед люмінальних типів РГЗ та, за окремими даними, відсутня статистична значуща залежність між негативним статусом пухлин до рецепторів естрогену та позитивною реакцією до віментину [18].

Як видно з таблиці 1, поява віментину спостерігалась в 43,3% (17/30) ВНРГЗ та в переважній кількості випадків – 53,3% (7/13) – була слабо виражена у вигляді слабкого чи помірного ступеня забарвлення окремих груп ракових клітин. У 4-х випадках реакція була розповсюдженою, з переважною кількістю ракових клітин та в 2-х випадках – з інтенсивною та помірною.

При порівнянні I та II груп дослідження не виявлено різниці в рівні експресії віментину ($p > 0,05$), проте простежується чітка тенденція до більшої кількості випадків з позитивною та більш інтенсивною реакцією ракових клітин до віментину саме серед ВНРГЗ ($p > 0,05$) (див. табл. 1). Отримані результати щодо відсутності асоціації експресії віментину та клініко-патологічними характеристиками РГЗ збігаються з даними окремих авторів [12, 14]. Зокрема за даними Purwanto I et al. [12] пряма кореляція між позитивною реакцією на віментин та загальною виживаністю пацієнтів з триплетнегативним РГЗ визначалась при проведенні монофакторного аналізу, але була відсутня при мультифакторному аналізі.

Таким чином, за отриманими даними відносно клінічного значення віментину не виявлено достовірно значущого підвищення експресії віментину серед метастатичних ВНРГЗ та доведено, що поява віментину не є характерною ознакою ВНРГЗ, проте більша відносна кількість випадків раків з позитивною

of metastatic ones. All five cases with moderate N-cadherin expression were observed among the metastatic tumors.

The co-expression patterns of N-cadherin and E-cadherin were analyzed, revealing an inverse correlation ($r = -0.46$, $p < 0.03$), indicating that the appearance of N-cadherin expression is associated with reduced or lost E-cadherin expression.

DISCUSSION

According to scientific literature, the phenomenon of replacing E-cadherin expression (typical for epithelial cells) with N-cadherin expression or an aberrant increase in N-cadherin expression without a decrease in E-cadherin is referred to as «cadherin switching» (CS) [1]. This process promotes metastasis, invasion, angiogenesis, and apoptosis. N-cadherin expression is regulated by factors such as β -catenin, TGF- β , NF- κ B, Notch, miR-145, and others [22].

Vimentin is an intermediate filament and a marker of mesenchymal cell origin [12]. According to some authors, vimentin expression is found in 18–75% of breast cancers (BC) [5, 7] and indicates aggressive clinical behavior, including lymphovascular invasion, high Ki-67 expression, low tumor differentiation, triple-negative type, and serves as an independent factor of recurrence-free survival. It has also been shown that vimentin expression among triple-negative BC is a significant prognostic factor, including shorter recurrence-free and overall survival [5, 7, 18]. At the same time, vimentin expression is also found among luminal BC types, and according to some data, there is no statistically significant association between ER-negative status and positive vimentin expression [18].

As shown in Table 1, vimentin expression was observed in 43.3% (17/30) of SEBC cases and in most cases – 53.3% (7/13) – it was weakly expressed as low to moderate staining in focal areas of tumor cells. In four cases, the staining was widespread across most cancer cells, and in two cases, it was of moderate to strong intensity.

Comparison between groups I and II showed no statistically significant difference in vimentin expression levels ($p > 0.05$), although there was a clear trend toward more frequent and intense positive staining in SEBC tumors ($p > 0.05$) (see Table 1). These findings are consistent with previously published data indicating no association between vimentin expression and clinicopathological characteristics of BC [12, 14]. For example, Purwanto I et al. [12] found that the correlation between vimentin positivity and overall survival in triple-negative BC patients was significant in univariate but not in multivariate analysis.

Thus, based on our findings, there was no statistically significant increase in vimentin expression among metastatic SEBC cases, and the presence of vimentin was not a defining feature of SEBC. However, the relatively higher frequency of tumors with positive staining for mesenchymal markers and decreased expression of epithelial markers in SEBC compared to non-edematous BC suggests the presence of EMT in SEBC. To confirm this hypothesis, the co-expression of four epithelial and mesenchymal phenotype markers CK18, E-cadherin, N-cadherin, and vimentin – was evaluated.

реакцією до кожного з досліджених маркерів мезенхімального фенотипу та зменшення рівня експресії маркерів епітеліального фенотипу серед ВНРГЗ в порівнянні з ННРГЗ свідчить про появу процесу ЕМТ серед ВНРГЗ. Для доведення цього припущення було визначено коексперсію 4-х маркерів епітеліального та мезенхімального фенотипу: ЦК18, Е-кадгерин, N-кадгерин, віментин.

Доведено, що при зниженні реакції до ЦК18, відзначалась поява експресії віментину ($r = -0,097$, $p < 0,05$). Експресія віментину та N-кадгерину була відзначена у 43,3% (13/17) та в 50% (15/15) відповідно, що характеризує ракові пухлини, які здобули ознаки мезенхімального фенотипу. Було оцінено ступінь ЕМТ за розробленою класифікацією (див. розділ «Матеріали та методи»).

Як видно з таблиці 1, відсутність ЕМТ була в 36,6% ВНРГЗ та 46,6% раків групи порівняння. Тобто в цих випадках була відсутня експресія як віментину, так і N-кадгерину при часто зниженій експресії Е-кадгерину чи ЦК18. Слід зазначити, що незважаючи на відсутність експресії Е-кадгерину серед часточкових РГЗ, мезенхімальні маркери в 3-х випадках основної групи та 2-х випадках групи контролю були відсутні, що вказує на відсутність ЕМТ в 80,0% (4/5) часточкових РГЗ.

Як було зазначено раніше та видно з таблиці 1, поява експресії віментину чи N-кадгерину не є характерним для I групи при її порівнянні з II групою ($\chi^2=2,8$, $p = 0,24$ та $\chi^2=3,5$, $p = 0,32$). Відповідно, не було статистично значущої залежності між появою ЕМТ та приналежністю РГЗ до груп дослідження ($\chi^2=0,4$, $p = 0,51$). Проте, при розподілі РГЗ на стадії ЕМТ було виявлено, що для ВНРГЗ характерним є більш висока її стадія. Так, серед ВНРГЗ було 2 випадки 4-ї стадії та 5 випадків 3-ї стадії, тоді як серед РГЗ II групи випадки 3-ї та 4-ї стадій були відсутні. Крім того, в II групі відсутність ЕМТ та перша її стадія спостерігались в 46,6% та 46,6%, тоді як серед ВНРГЗ – лише в 36,6% та 10,0% відповідно.

Також слід зазначити, що РГЗ з 3-ю та 4-ю стадіями ЕМТ демонстрували характерні особливості гістологічної будови (див. рис. 1), а саме клітинний поліморфізм з появою ракових клітин веретеноподібної форми, слабке міжклітинне сполучення, виражені інвазивні властивості та метастазування. Всі 5 випадків ВНРГЗ 3-ї стадії ЕМТ та всі 2 випадки 4-ї стадії були метастатичними раками. Проте наявність серед неметастатичних ВНРГЗ 1 випадку з 2-ю стадією та 1 випадку з 1-ю стадією ЕМТ не дозволяє зробити висновок, що ступінь ЕМТ

It was demonstrated that decreased CK18 staining was associated with the appearance of vimentin expression ($r = -0.097$, $p < 0.05$). Vimentin and N-cadherin expression were observed in 43.3% (13/17) and 50% (15/15) of cases, respectively, indicating a mesenchymal phenotype in these tumors. EMT stage was assessed using the developed classification (see Materials and Methods).

As shown in Table 1, EMT was absent in 36.6% of SEBC and 46.6% of comparison group tumors. In these cases, both vimentin and N-cadherin expression were absent, though E-cadherin or CK18 expression was often reduced. Notably, despite the absence of E-cadherin in lobular BC cases, mesenchymal markers were absent in 3 cases of the SEBC group and 2 in the control group, indicating absence of EMT in 80.0% (4/5) of lobular BCs.

As previously noted and shown in Table 1, the appearance of vimentin or N-cadherin expression is not characteristic of group I compared to group II ($\chi^2 = 2.8$, $p = 0.24$ and $\chi^2 = 3.5$, $p = 0.32$, respectively). Therefore, no statistically significant association was found between EMT presence and BC group classification ($\chi^2 = 0.4$, $p = 0.51$). However, stratification by EMT stage revealed that SEBC tumors had higher EMT stages. Specifically, SEBC included 2 cases at stage 4 and 5 cases at stage 3, while such stages were absent in group II tumors. Moreover, in group II, EMT was absent or at stage 1 in 46.6% and 46.6% of cases, respectively, compared to only 36.6% and 10.0% in SEBC.

It should also be noted that breast cancers with EMT stages 3 and 4 demonstrated specific histological features (see Fig. 1), namely cellular polymorphism with the appearance of spindle-shaped tumor cells, weak intercellular adhesion, pronounced invasive properties, and metastasis. All 5 cases of SEBC with EMT stage 3 and both cases with stage 4 were metastatic tumors. However, the presence of one non-metastatic SEBC case with EMT stage 2 and one with stage 1 does not allow us to conclude that the degree of EMT reliably

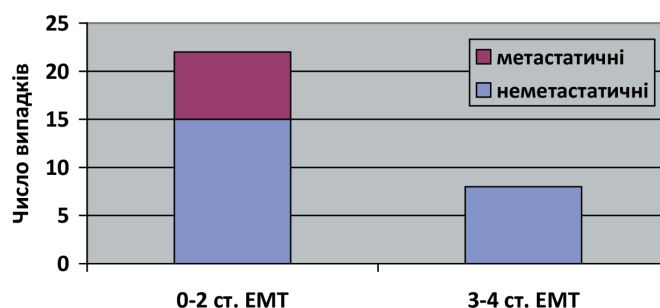


Рис. 2. Розподіл метастатичних та неметастатичних ВНРГЗ в залежності від переважання епітеліального фенотипу (0-2 ст ЕМТ) та мезенхімального фенотипу (3-4 ст. ЕМТ) ракових клітин ($\chi^2=3,3$, $p=0,06$)

Fig. 2. Distribution of metastatic and non-metastatic SEBC cases depending on the predominance of the epithelial phenotype (EMT stages 0–2) and the mesenchymal phenotype (EMT stages 3–4) of cancer cells ($\chi^2=3.3$, $p=0.06$)

вірогідно визначає наявність метастазування у регіонарні лімфатичні вузли. Тим не менш, простежується чітка тенденція щодо метастазування ВНРГЗ з переважанням мезенхімального фенотипу (3–4 стадій) в порівнянні з ВНРГЗ з переважанням епітеліального фенотипу ($\chi^2=3,3$, $p = 0,06$) та можна стверджувати, що відсутність статистично значущої залежності зумовлена недостатньою кількістю спостережень (рис. 2).

ВИСНОВКИ

У ВНРГЗ встановлено гетерогенний характер експресії цитокератину 18, рівень якого був нижчим порівняно з контрольною групою. Також доведено зниження експресії Е-кадгерину серед ВНРГЗ ($p < 0,05$), що має прогностичне значення: для метастатичних форм характерне зменшення його рівня ($\chi^2 = 8,8$; $p < 0,05$).

З урахуванням маркерів епітеліального фенотипу (панцитокератину, цитокератину 18, Е-кадгерину) та мезенхімального фенотипу (віментину та N-кадгерину) визначено, що ознаки ЕМТ спостерігались в 63,4% ВНРГЗ.

Не виявлено кореляційної залежності між появою ЕМТ та приналежністю РГЗ до груп дослідження ($\chi^2=0,4$, $p = 0,51$), проте встановлено, що для ВНРГЗ характерна більш висока її стадія.

Всі випадки ВНРГЗ 3-ї та 4-ї стадії ЕМТ були метастатичними, проте не встановлено статистично значущої залежності між ступенем ЕМТ та метастатичною активністю пухлини, що може бути зумовлено недостатньою кількістю випадків раків відповідних стадій ЕМТ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Bryan R. T. Cell adhesion and urothelial bladder cancer: the role of cadherin switching and related phenomena. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. 2015. Vol. 370(1661). 20140042 p. DOI: <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0042>
2. Corso G., Figueiredo J., De Angelis S. P. et al. E-cadherin deregulation in breast cancer. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2020. Vol. 24(11). P. 5930–5936. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.15140>
3. Di Bonito M., Cantile M., Botti G. Pathological and molecular characteristics of inflammatory breast cancer. *Translational cancer research*. 2019. Vol. 8(5). P. S449–S456. DOI: <https://doi.org/10.21037/tcr.2019.03.24>
4. Fouad T. M., Barrera A. M. G., Reuben J. M. et al. Inflammatory breast cancer: a proposed conceptual shift in the UICC-AJCC TNM staging system. *The Lancet. Oncology*. 2017. Vol. 18(4). P. e228–e232. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30192-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30192-4)
5. Hemalatha A., Suresh T. N., Kumar M. L. Expression of vimentin in breast carcinoma, its correlation with Ki67 and other histopathological parameters. *Indian journal of cancer*. 2013. Vol. 50(3). P. 189–194. DOI: <https://doi.org/10.4103/0019-509X.118724>
6. Karihtala P., Auvinen P., Kauppila S. et al. Vimentin, zeb1 and Sip1 are up-regulated in triple-negative and basal-like breast cancers: association with an aggressive tumour phenotype. *Breast cancer research and treatment*. 2013. Vol. 138(1). P. 81–90. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2442-0>
7. Khillare C. D., Sinai Khandeparkar S. G., Joshi A. R., Kulkarni M. M., Gogate B. P., Battin S. Immunohistochemical Expression of Vimentin in Invasive Breast Carcinoma and Its Correlation with Clinicopathological Parameters. *Nigerian medical journal*. 2019. Vol. 60(1). P. 17–21. DOI: https://doi.org/10.4103/nmj.NMJ_7_19
8. Li Z., Yin S., Zhang L., Liu W., Chen B. Prognostic value of reduced E-cadherin expression in breast cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8(10). P. 16445–16455. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14860>
9. Mamouch F., Berrada N., Aoullay Z., El Khanoussi B., Errihani H. Inflammatory Breast Cancer: A Literature Review. *World journal of oncology*. 2018. Vol. 9(5–6). P. 129–135. DOI: <https://doi.org/10.14740/wjon1161>
10. Menz A., Weitbrecht T., Gorbokon N. et al. Diagnostic and prognostic impact of cytokeratin 18 expression in human tumors: a tissue

determines the presence of metastases in regional lymph nodes. Nevertheless, there is a clear trend toward metastasis in SEBC with a predominantly mesenchymal phenotype (EMT stages 3–4) compared to SEBC with a predominantly epithelial phenotype ($\chi^2=3.3$, $p = 0.06$), and it can be assumed that the lack of statistically significant association is due to the insufficient number of observations (Fig. 2).

CONCLUSIONS

In SEBC, a heterogeneous pattern of cytokeratin 18 expression was observed, with lower levels compared to the control group. A significant reduction in E-cadherin expression was also found among SEBC cases ($p < 0.05$), which holds prognostic value: decreased E-cadherin levels were characteristic of metastatic forms ($\chi^2 = 8.8$; $p < 0.05$).

Based on the evaluation of epithelial phenotype markers (pan-cytokeratin, cytokeratin 18, E-cadherin) and mesenchymal phenotype markers (vimentin and N-cadherin), EMT features were identified in 63.4% of SEBC cases.

No statistically significant correlation was found between the presence of EMT and group classification ($\chi^2 = 0.4$; $p = 0.51$); however, a higher EMT stage was more characteristic of SEBC.

All SEBC cases with EMT stage 3 or 4 were metastatic, although no statistically significant association was found between EMT stage and metastatic activity, which may be due to the limited number of cancer cases in the respective EMT stages.

REFERENCES

1. Bryan RT. Cell adhesion and urothelial bladder cancer: the role of cadherin switching and related phenomena. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. 2015;370(1661):20140042. DOI: <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0042>
2. Corso G, Figueiredo J, De Angelis SP et al. E-cadherin deregulation in breast cancer. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2020;24(11):5930–6. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.15140>
3. Di Bonito M, Cantile M, Botti G. Pathological and molecular characteristics of inflammatory breast cancer. *Translational cancer research*. 2019;8(5):S449–56. DOI: <https://doi.org/10.21037/tcr.2019.03.24>
4. Fouad TM, Barrera AMG, Reuben JM et al. Inflammatory breast cancer: a proposed conceptual shift in the UICC-AJCC TNM staging system. *The Lancet. Oncology*. 2017;18(4):e228–32. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30192-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30192-4)
5. Hemalatha A, Suresh TN, Kumar ML. Expression of vimentin in breast carcinoma, its correlation with Ki67 and other histopathological parameters. *Indian journal of cancer*. 2013;50(3):189–94. DOI: <https://doi.org/10.4103/0019-509X.118724>
6. Karihtala P, Auvinen P, Kauppila S et al. Vimentin, zeb1 and Sip1 are up-regulated in triple-negative and basal-like breast cancers: association with an aggressive tumour phenotype. *Breast cancer research and treatment*. 2013;138(1):81–90. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2442-0>
7. Khillare CD, Sinai Khandeparkar SG, Joshi AR, Kulkarni MM, Gogate BP, Battin S. Immunohistochemical Expression of Vimentin in Invasive Breast Carcinoma and Its Correlation with Clinicopathological Parameters. *Nigerian medical journal*. 2019;60(1):17–21. DOI: https://doi.org/10.4103/nmj.NMJ_7_19
8. Li Z, Yin S, Zhang L, Liu W, Chen B. Prognostic value of reduced E-cadherin expression in breast cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(10):16445–55. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14860>
9. Mamouch F, Berrada N, Aoullay Z, El Khanoussi B, Errihani H. Inflammatory Breast Cancer: A Literature Review. *World journal of oncology*. 2018;9(5–6):129–35. DOI: <https://doi.org/10.14740/wjon1161>
10. Menz A, Weitbrecht T, Gorbokon N et al. Diagnostic and prognostic impact of cytokeratin 18 expression in human tumors:

- microarray study on 11,952 tumors. *Molecular medicine*. 2021. Vol. 27(1). 16 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10020-021-00274-7>
- 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>
 - Purwanto .I, Leo B., Hutajulu S. H. et al. Prognostic Value of Vimentin in Triple Negative Breast Cancer Patients Depends on Chemotherapy Regimen and p53 Mutant Expression. *Breast cancer (Dove Medical Press)*. 2023. Vol. 15. P. 515–524. DOI: <https://doi.org/10.2147/BCTT.S418696>
 - Sahraoui G., Rahoui N., Driss M., Mrad K. Inflammatory breast cancer: An overview about the histo-pathological aspect and diagnosis. *International review of cell and molecular biology*. 2024. Vol. 384. P. 47–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2024.02.001>
 - Schmidt G., Solomayer E. F., Bohle R. M. et al. Is vimentin a potential prognostic factor for patients with triple-negative breast cancer? *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2020. Vol. 146(8). P. 2109–2116. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03210-0>
 - Shi R., Liu L., Wang F. et al. Downregulation of cytokeratin 18 induces cellular partial EMT and stemness through increasing EpCAM expression in breast cancer. *Cellular signalling*. 2020. Vol. 76. 109810 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109810>
 - Sun H., Ding Q., Sahin A. A. Immunohistochemistry in the Diagnosis and Classification of Breast Tumors. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2023. Vol. 147(10). P. 1119–1132. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2022-0464-RA>
 - Vora H. H., Patel N. A., Rajvik K. N. et al. Cytokeratin and vimentin expression in breast cancer. *The International journal of biological markers*. 2009. Vol. 24(1). P. 38–46. DOI: <https://doi.org/10.1177/172460080902400106>
 - Yamashita N., Tokunaga E., Kitao H. et al. Vimentin as a poor prognostic factor for triple-negative breast cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2013. Vol. 139(5). P. 739–746. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00432-013-1376-6>
 - Mao Y., Keller E. T., Garfield D. H. et al. Stroma cells in tumor microenvironment and breast cancer. *Cancer metastasis reviews*. 2013. Vol. 32(0). P. 303–315.
 - Yang J., Gao S., Xu J., Zhu J. Prognostic value and clinicopathological significance of serum- and tissue-based cytokeratin 18 express level in breast cancer: a meta-analysis. *Bioscience reports*. 2018. Vol. 38(2). BSR20171145 p. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20171145>
 - Younis L. K., El Sakka H., Haque I. The Prognostic Value of E-cadherin Expression in Breast Cancer. *International journal of health sciences*. 2007. Vol. 1(1). P. 43–51.
 - Zhan-Qi C., Zhi W., Ping L. Aberrant N-cadherin expression in cancer. *Biomedicine & Pharmacotherap*. 2019. Vol. 118. 109320 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109320>
 - a tissue microarray study on 11,952 tumors. *Molecular medicine*. 2021;27(1):16. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10020-021-00274-7>
 - 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>
 - Purwanto I, Leo B, Hutajulu SH et al. Prognostic Value of Vimentin in Triple Negative Breast Cancer Patients Depends on Chemotherapy Regimen and p53 Mutant Expression. *Breast cancer (Dove Medical Press)*. 2023;15:515–24. DOI: <https://doi.org/10.2147/BCTT.S418696>
 - Sahraoui G, Rahoui N, Driss M, Mrad K. Inflammatory breast cancer: An overview about the histo-pathological aspect and diagnosis. *International review of cell and molecular biology*. 2024;384:47–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2024.02.001>
 - Schmidt G, Solomayer EF, Bohle RM et al. Is vimentin a potential prognostic factor for patients with triple-negative breast cancer? *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2020;146(8):2109–16. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03210-0>
 - Shi R, Liu L, Wang F et al. Downregulation of cytokeratin 18 induces cellular partial EMT and stemness through increasing EpCAM expression in breast cancer. *Cellular signalling*. 2020;76:109810. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109810>
 - Sun H, Ding Q, Sahin AA. Immunohistochemistry in the Diagnosis and Classification of Breast Tumors. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2023;147(10):1119–32. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2022-0464-RA>
 - Vora HH, Patel NA, Rajvik KN et al. Cytokeratin and vimentin expression in breast cancer. *The International journal of biological markers*. 2009;24(1):38–46. DOI: <https://doi.org/10.1177/172460080902400106>
 - Yamashita N, Tokunaga E, Kitao H et al. Vimentin as a poor prognostic factor for triple-negative breast cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2013;139(5):739–46. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00432-013-1376-6>
 - Mao Y, Keller ET, Garfield DH et al. Stroma cells in tumor microenvironment and breast cancer. *Cancer metastasis reviews*. 2013;32(0):303–15.
 - Yang J, Gao S, Xu J, Zhu J. Prognostic value and clinicopathological significance of serum- and tissue-based cytokeratin 18 express level in breast cancer: a meta-analysis. *Bioscience reports*. 2018;38(2):BSR20171145. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20171145>
 - Younis LK, El Sakka H, Haque I. The Prognostic Value of E-cadherin Expression in Breast Cancer. *International journal of health sciences*. 2007;1(1):43–51.
 - Zhan-Qi C, Zhi W, Ping L. Aberrant N-cadherin expression in cancer. *Biomedicine & Pharmacotherap*. 2019;118:109320. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109320>

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження доцільно спрямувати на розширення вибірки пацієнок з вторинно-набряковими формами раку грудної залози для валідації отриманих морфологічних та імуногістохімічних критеріїв. Перспективним є також вивчення взаємозв'язку між стадією епітеліально-мезенхімальної трансформації та чутливістю пухлин до терапії, а також включення молекулярно-генетичних методів для виявлення потенційних мішеней для таргетного лікування.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Prospects for further research

Future studies should focus on expanding the sample of patients with secondary edematous breast cancer to validate the identified morphological and immunohistochemical criteria. It is also promising to investigate the relationship between the stage of epithelial-mesenchymal transition and tumor sensitivity to therapy, as well as to incorporate molecular-genetic approaches to identify potential targets for targeted treatment.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest.

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Білий Олександр Миколайович – кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: abely@ukr.net

моб.: +38 (067) 280-73-89

Внесок автора: написання статті, аналітичний розділ, написання висновків.

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;

е-mail: docpathomorph@gmail.com

моб.: +38 (067) 571-18-11

Внесок автора: формування мети та задачі роботи, аналіз отриманих результатів дослідження, формування висновків.

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;

е-mail: igorv.ivakhno@gmail.com

моб.: +38 (095) 665-39-91

Внесок автора: аналіз отриманих даних із застосуванням методів статистики.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Bilyi Oleksandr Mykolaiovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiology and Radiation Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: abely@ukr.net

tel.: +38 (067) 280-73-89

Author's contribution: writing an article, analytic division, writing conclusions.

Yakovtsova Iryna Ivanivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Examination of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: docpathomorph@gmail.com

tel.: +38 (067) 571-18-11

Author's contribution: formulating the purpose and objectives of the work, analysis of the obtained results, formulating conclusions.

Ivakhno Ihor Volodymyrovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Examination of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: igorv.ivakhno@gmail.com

tel.: +38 (095) 665-39-91

Author's contribution: analysis of the obtained data using statistical methods.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
19.04.2025

Отримано після рецензування
Received after review
27.05.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
07.06.2025

Опубліковано
Published
30.06.2025