

Л.А. Налєскіна
Н.Ю. Лук'янова
Т.В. Задворний
Л.М. Кунська
В.Ф. Чехун

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

Надійшла: 16.05.2025

Прийнята: 17.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.37-46>

УДК: 618.19+616.6-006-034:616-007.7:547.962.9

КОЛАГЕНВМІСНИЙ СПОЛУЧНО-ТКАНИННИЙ КОМПОНЕНТ РАКУ МОЛОЧНОЇ ТА ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗ ЯК КЛЮЧОВИЙ ДЕТЕРМІНАНТ РИЗИКУ МЕТАСТАТИЧНОЇ ПРОГРЕСІЇ

Naleskina L.A. , Lukianova N.Yu. , Zadvornyi T.V. , Kunska L.M. , Chekhun V.F.  The collagen-containing connective tissue component of breast and prostate cancer as a key determinant of the risk of metastatic progression.

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

ABSTRACT. Introduction. Numerous studies in recent decades have confirmed that, alongside the parenchymal component of tumors, the fibrous collagen-containing stroma plays a critical role in determining the course and progression of cancer. **Objective.** To identify morphological features that highlight the significance of the stromal, particularly the collagen-containing component, in shaping the malignant phenotype and metastatic potential of the most common hormone-dependent tumors — invasive breast cancer (BCa) and prostate cancer (PCa). This was achieved by correlating these features with the clinicopathological characteristics of patients. **Methods.** Histological material of primary tumors was examined from individuals of the Kyiv population — of 120 women with stage I–II invasive ductal BCa with moderate differentiation (G2), and 69 men with PCa with Gleason scores of 6–9, including both cases without metastatic progression and cases with lymph node and bone metastases. To verify collagen-containing structures and quantify the distribution of variously shaped collagen fibrils around epithelial structures in the parenchyma, histological sections were stained using Van Gieson's method. **Results.** A comparative analysis of the features of collagen-containing fibrous structures in the primary tumors of BCa and PCa patients — considering the proportions of parenchymal and stromal components, the degree of desmoplasia in adjacent and surrounding connective tissue, and the ratio of differently shaped collagen fibrils around parenchymal structures — together with the clinicopathological data, supports the conclusion that the observed differences and patterns, specifically: a shift towards more aligned collagen fibrils around epithelial structures, an increase in the overall mass of collagen in the adjacent and surrounding tumor stroma, thickening and widening of fibrils, and their denser and more parallel arrangement against varying degrees of desmoplasia, should be emphasized by pathologists in pathological reports as indicators of metastatic progression risk. This would help clinicians develop more personalized prognoses and select optimal therapeutic strategies.

Key words: invasive ductal breast cancer, prostate cancer, parenchymal and stromal components of tumors, degree of malignancy, collagen-containing fibrillar structures.

Naleskina LA, Lukianova NYu, Zadvornyi TV, Kunska LM, Chekhun VF. [The collagen-containing connective tissue component of breast and prostate cancer as a key determinant of the risk of metastatic progression]. *Morphologia*. 2025;19(2):37-46. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.37-46>

 Naleskina L.A. 0000-0002-8623-4419;  Lukianova N.Yu. 0000-0002-3698-3868;

 Zadvornyi T.V. 0000-0003-3033-3976;  Kunska L.M. 0000-0002-5396-6066;

 Chekhun V.F. 0000-0003-1024-3703

✉ Naleskina@ukr.net

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Всебічне вивчення біологічних особливостей мікрооточення пухлини стало поворотним етапом на шляху з'ясування ролі її стромального компо-

ненту у виникненні, розвитку і подальшій метастатичній прогресії. Багатьма дослідниками визнано існування тісної взаємодії між стромою та злоякісно трансформованими клітинами, яку роз-

глядають як динамічну багатовимірну екосистему, що забезпечує формування сприятливого для пухлини та стійкого до терапії середовища і регулює ріст пухлини, притаманну та набуту пластичність/гетерогенність, інвазивні властивості та метастазування. В цьому аспекті, певна частина науковців основну увагу зосереджує на вирішальній ролі у канцерогенезі пухлинних клітин і мутаціях драйверів, які призводять до перепрограмування та ремоделювання строми для підтримки росту пухлини [1, 2].

Зрештою, на сьогодні достеменно доведено, що у формуванні злоякісного потенціалу новоутворень приймають участь як клітинний компонент, так і строма. Конкретно аналізуючи взаємовідносини паренхіматозного компоненту та строми такої поширеної нозологічної форми карциноми як рак передміхурової залози (РПЗ), деякі дослідники вважають, що прогресування цього захворювання – це складний еволюційний процес, що зумовлений зворотним зв'язком між фенотипами клітин, що виникають в процесі розвитку пухлини, та відбором, зумовленим мікросередовищем. Ключовим екологічним детермінантом агресивності цих новоутворень вважають стромальну екологію, яка безпосередньо корелює з їх ростом та обернено модулює еволюцію. У цілому, автори притримуються концепції, згідно якої суто пухлинно-епітеліальні характеристики агресивності новоутворення є неповними без урахування маркерів стромальної екології, що становлять суттєве доповнення для з'ясування істинного прогнозу захворювання [3].

Щодо взаємовідносин та взаємовпливу між пухлиною та її оточенням на молекулярному рівні, то вже загальновідомо, що серед різних білків позаклітинного матриксу (ЕСМ), найбільш важливими в цьому сенсі є фібрилярні білки, а саме колагени, які суттєво впливають як безпосередньо на архітекtonіку ЕСМ, так і на розвиток пухлини, і навіть розглядаються як фактори клітинного стресу [4]. Багатьма дослідженнями підтверджено, що роль колагенів змінилась з захисного бар'єру на допоміжний у розвитку раку, і що вони поряд з впливом на прогресування карциноми самі зазнають постійного ремоделювання [5, 6]. Показано, що структурна організація колагену зазнає значних змін під час пухлиноутворення [7]. Також, доведено, що надмірне відкладення фібрилярного колагену, тобто фіброз, є однією із основних ознак агресивності пухлин, а підвищене зшивання фібрил може призвести до утворення різної величини пучків фіброзозмінених колагенвмісних волокнистих структур і пов'язаного з цим посилення росту та прогресування пухлин [8]. Встановлено, що десмопластичною реакцією, тобто підвищеним рівнем фіброзу та жорсткості, характеризується сполучна тканина на поширених стадіях розвитку карцином і це асоціюється із прогресуванням злоякісного процесу, інвазією

пухлинних клітин, метастазуванням раку та низькими показниками виживаності хворих [9].

Отже, на сьогодні вважається, що позаклітинний матрикс відіграє важливу роль у розвитку та прогресуванні пухлин через зміни його компонентів, зокрема макромолекул, а саме колагенів, та набуту пухлинною тканиною жорсткість. Незважаючи на велику кількість повідомлень щодо ролі колагену та колагенвмісних структур у патогенезі злоякісних новоутворень, діагностична та прогностична роль стромального компоненту пухлини у прогресуванні злоякісного росту до кінця не з'ясована [10, 11].

Зважаючи на це, **метою** власного дослідження стало визначення морфологічних ознак, які є свідченням значущості поряд із паренхіматозною складовою стромального компоненту у формуванні злоякісного фенотипу із метастатичним потенціалом найбільш поширених гормонозалежних новоутворень – інвазивного раку молочної (РМЗ) та передміхурової залоз, шляхом зіставлення їх із клініко-патологічними характеристиками хворих.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на гістологічному матеріалі 120 пацієнтів київської популяції, а саме: 120 жінок, хворих на інвазивний протоковий РМЗ I-II стадії із помірним диференціюванням (G2) пухлин, та 69 чоловіків із РПЗ зі ступенем злоякісності за шкалою Глісона 6-9 балів. Згідно післяопераційного моніторингу перебігу захворювання, у 17 хворих на РМЗ були визначені метастази у регіонарні лімфатичні вузли (від 1 до 10), у 16 хворих на РПЗ діагностовано метастази у кісткову тканину (у 11 з них – при ступені злоякісності пухлини 8-9 балів за Глісоном, у 5 – при 7 балах) та у 4-х – метастази в лімфатичні вузли (ступінь злоякісності новоутворень – 8-9 балів). Досліджені хворі до оперативного втручання не отримували хіміо- або рентгенотерапії. Усі пацієнти дали інформовану згоду на використання біологічного матеріалу для проведення наукових досліджень. За висновком комісії з біоетики ІЕПОР ім. Р.С. Кавецького НАН України наведені у роботі результати досліджень є конфіденційними даними онкологічних хворих, які зберігаються згідно прав і біоетичних норм, прописаних у чинному законодавстві України (2001) та Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.).

Отриманий операційний матеріал хворих на РМЗ та РПЗ після фіксації піддавали поетапній обробці, згідно існуючих норм гістологічної техніки. Поряд із забарвленням виготовлених гістологічних зрізів гематоксиліном та еозином для загального огляду та визначення ступеня злоякісності новоутворень проводили фарбування паралельних препаратів за методом Ван-Гізона з використанням фарбників "Van Gieson Trichrome ACC, Weigert" (DiaPath, Italy) для визначення особливостей та відмінностей колагенвмісної сполучної

тканини у досліджених пухлинах в залежності від їх архітекtonіки. Підрахунки кількості колагенвмісних сполучнотканинних фібрил, оточуючих паренхіматозні структури у досліджених пухлинах, проводили у 100 полях зору мікроскопу МРІ-1 (Польща) при збільшенні $\times 200$ із визначенням архітекtonіки окремо кожної форми фібрил (вигнуті, розтягнуті, вирівняні) до загальної кількості сполучнотканинних волокон і розрахунком їх відсотку. Статистичну обробку цифрових даних здійснювали із використанням t-критерію Ст'юдента. Слід зазначити, що у роботі є посилання на молекулярні підтипи РМЗ, які вже опубліковані і проводились нами раніше на даному гістологічному матеріалі [12]. Отримані морфологічні дані порівнювали з клініко-патологічними характеристиками хворих на РМЗ та РПЗ (стадію захворювання, ступенем злоякісності пухлин, наявністю метастазів).

Результати та їх обговорення

Існують дані літератури про те, що побудована архітекtonіка пухлини, її мікрооточення модулюють морфологію пухлини, включно сполучнотканинний компонент, впливають на біологію і злоякісний потенціал і, зрештою, призводять до прогресування пухлинного процесу, зокрема лімфогенного або гематогенного метастазування [13].

У даній роботі представлено узагальнені розширені дані раніше опублікованих повідомлень [12, 14] 3-х фрагментів морфологічних досліджень щодо колагенвмісної строми у новоутвореннях хворих на РМЗ та РПЗ. Виходячи з того, що за спостереженнями клініцистів зниження виживаності хворих із солідними злоякісними новоутвореннями асоціюється не лише з просторовою організацією паренхіматозного компоненту, але із особливостями сполучнотканинної частини пухлинного осередку [15, 16], основний акцент 1-го фрагменту був зосереджений на архітекtonіці та співвідношенні строми та просторових структур паренхіми РМЗ, як найбільш розповсюдженої онкологічної патології серед жінок, для визначення об'єктивних критеріїв, за якими сполучна тканина може впливати на інвазивно-міграційні властивості пухлинних клітин, тобто на метастатичне їх розповсюдження, перш за все у лімфатичне русло.

Всі пухлини хворих на РМЗ за морфологічними характеристиками паренхіматозно-стромального співвідношення були розподілені на 3 групи: пухлини, у яких переважав паренхіматозний компонент і архітекtonіка наявної сполучної тканини в них мала свої особливості; новоутворення із суттєвою перевагою сполучнотканинного компоненту, який значно відрізнявся архітекtonікою, а також пухлини, де обидві складові зустрічались у співвідношенні 50х50. Вивчення характерних відмінностей загального складу та архітекtonіки кожної з цих груп показало, що при

переважанні у новоутворенні клітинного компоненту зустрічається агрегація злоякісно трансформованих клітин у вигляді наступних просторових структур: солідних угруповань, альвеолярних, тубулярних, трабекулярних, а також дискретних скупчень або окремо розташованих клітин. Сполучнотканинний компонент, що оточує зазначені структури, відрізняється своєрідними особливостями, які спостерігаються у 2-х варіантах. Зокрема, при наявності різної величини солідних просторових клітинних угруповань їх розділяють між собою або тонкі, різної довжини сполучнотканинні перетинки, зафарбовані за Ван-Гізеном у яскравий пурпурний колір, або широкі стрічкоподібні звивисті чи дещо випрямлені колагенвмісні волокна (Рис. 1, а, б, в).

На противагу цьому, у новоутвореннях із перевагою стромального компоненту спостерігається ремоделювання сполучної тканини, зростання її жорсткості, яка мікроскопічно визначається як ущільнення колагенвмісних волокнистих структур, збільшення загальної їх маси, подовження з тенденцією до випрямлення, зростання ширини прошарків колагенвмісних фібрилярних структур, значне забарвлення в яскравопурпурний колір що є ознакою десмопластичних змін (Рис. 1, г).

Десмопластичні реакції щодо їх морфологічних проявів у різних за гістогенезом пухлинах, за даними літератури, можуть бути розділені на 3 типи: зрілий, проміжний, незрілий [17, 18]. Вважають, що феномен десмоплазії пов'язаний із продукцією та відкладенням клітинами позаклітинного матриксу колагену I типу. Саме за рахунок цього зростає фіброз і підвищується жорсткість сполучної тканини. Також існує думка, що колаген відіграє головну роль у формуванні механічних сил у пухлині, які обумовлюють рухливість клітин і прогресування новоутворень [19].

На власному гістологічному матеріалі вище перелічені прояви десмоплазії у сполучній тканині пухлин хворих на РМЗ, візуалізовані нами за допомогою світлової мікроскопії, вважаємо за доцільне оцінювати як слабо виражені, проміжні та значні. Згідно цитоархітекtonіки сполучнотканинного компоненту, рівень його десмоплазії у досліджених новоутвореннях відповідав проміжному і значно вираженому. За даними літератури, отриманими на основі нового підходу щодо методу штучної нейронної мережі, десмопластично змінені колагенвмісні структури із підвищеним відкладенням колагену топографічно характеризуються переорієнтацією у бік вирівнювання, прямолінійності та подовження, що асоціюється з прогресуванням та інвазією злоякісно трансформованих клітин РМЗ. Як свідчать результати деяких дослідників, вирівняний колаген стимулює прогресування пухлинного процесу, спрямовуючи міграцію метастатичних клітин РМЗ до органів-мішеней [20, 21].

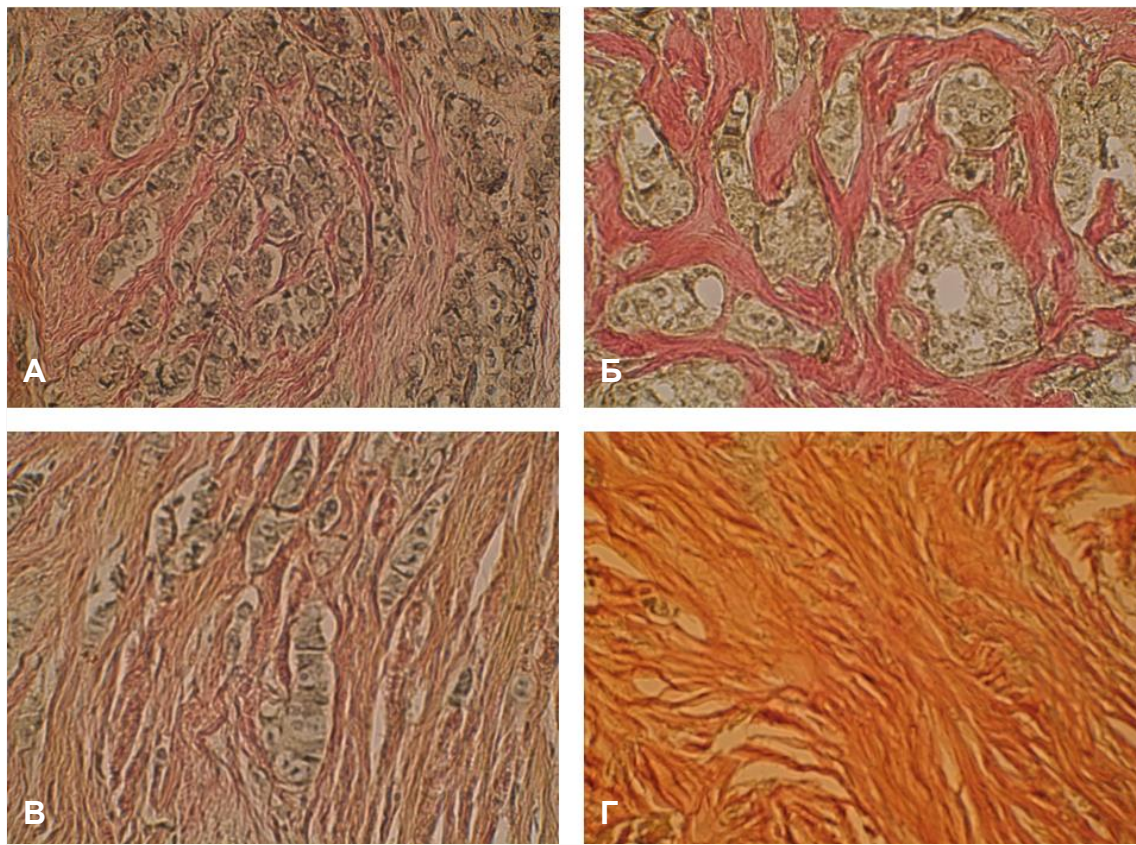


Рис. 1. Архітектоніка строми у пухлинах хворих на РМЗ з різним співвідношенням паренхіматозного та стромального компонентів: а – кожна солідна структура паренхіматозного компоненту пухлини, у якому переважає паренхіма, відокремлена тонкою колагеновмісною фібрилою, $\times 200$; б – тубулярні структури паренхіми, яка переважає у новоутворенні, розділені між собою широкими прошарками значно зміненої десмоплазією колагеновмісною сполучною тканиною, $\times 400$; в – потовщені, паралельно спрямовані колагеновмісні волокнисті структури з проміжно вираженою десмоплазією розділяють угруповання епітеліальних клітин з трабекулярним ростом у пухлині, в якій переважає стромальний компонент, $\times 400$; г – значні прояви десмоплазії у новоутворенні хворої на РМЗ з переважанням стромального компоненту, $\times 400$. Забарвлення за Ван-Гізоном.

Вже відомо, що колаген є продуктом відкладення його різними клітинами, перш за все пухлиноасоційованими фібробласти (ПАФ). Також встановлено, що ПАФ – гетерогенна популяція, яка складається із декількох ще не достатньо вивчених підтипів, різних за молекулярними та функціональними властивостями. Можливо, різний ступінь прояву десмоплазії строми новоутворень залежить саме від того, які підтипи клітин синтезують колаген, тим більше, що він може також продукуватись міофібробласти, макрофагами, звичайними фібробласти і навіть пухлинними клітинами [22]. З'ясування цього питання повинне знайти свій розвиток.

Результати власних досліджень щодо зіставлення архітектоніки новоутворень з переважанням клітинного компоненту, а також пухлин, де більш вираженою була строма, яка характеризувалась значною десмопластичною реакцією, із відповідними клініко-патологічними характеристиками хворих на РМЗ показали, що наявність метастазів у лімфатичні вузли частіше спостерігається у пацієнток з переважанням у пухлинах стромального компоненту, що зазнав десмопластичного

ремоделювання колагеновмісних фібрилярних структур. У групі хворих на РМЗ з поєднанням епітеліальних та сполучнотканинних структур у співвідношенні 50х50 чітко окресленого зв'язку між архітектонікою колагенових структур та клініко-патологічними характеристиками не було визначено, що можна пояснити різними проявами десмоплазії у стромальному компоненті, де переважав її проміжний тип. Проте, при індивідуалізованому зіставленні виявилось, що у 13% пацієнток ширина колагенових волокон і їх випрямлення співпадали із стадією пухлинного процесу, а у 9% жінок цей показник асоціювався із люмінальним В молекулярним підтипом. Отже, отримані дані дають підставу вважати, що стан сполучнотканинного компоненту і, зокрема із значно вираженою десмоплазією у пухлинах хворих на РМЗ, необхідно аналізувати персоналізовано і розцінювати як морфологічний маркер агресивності пухлини. Тому, зазначені зміни колагеновмісної строми повинні бути відображені у патоморфологічному заключенні для вирішення клініцистами подальшої стратегії щодо цієї категорії хворих. Тим більше, що в останні роки дослідники при

з'ясуванні ролі мікрооточення та сполучнотканинного компоненту у пухлиногенезі інвазивного РМЗ застосовують узагальнюючий термін пухлиноасоційована строма і намагаються зрозуміти долю її участі у цьому процесі за допомогою штучного інтелекту з визначенням співвідношення строми до пухлини, гетерогенності розподілу областей та щільності пухлинних клітин до розміру новоутворення, оскільки вважають, що ці показники можуть бути використані при прогнозі [23].

Доречно зауважити, що в онкологічних колах вважають, що поняття персоналізованої медицини як основного сучасного її напрямку вимагає належних прогностичних біомаркерів щодо визначення оптимальної терапії для пацієнта з інвазивним раком молочної залози, оскільки різноманітні моделі прогнозування ризику, які засновані на звичайних клініко-патологічних факторах і нових молекулярних критеріях, часто обмежені у застосуванні через низький ступінь достовірності прогнозу. Тому, існує необхідність в розробці більш інформативних прогностичних маркерів для різних морфогенетичних типів раку [24].

Зважаючи на нещодавні повідомлення про особливе значення у прогресуванні раку організації колагенвмісних сполучнотканинних фібрил, що оточують просторові структури злоякісно трансформованих клітин, зокрема зростання вирівняних волокон, нами проведено порівняльне морфологічне дослідження, яке стало другим фрагментом даної роботи і базується на гістологічному матеріалі пухлин хворих на РПЗ з 6-9 ступенем злоякісності за Глісоном з урахуванням кількісного співвідношення (у %) стану 3-х візуально доступних для морфологічного дослідження (TACS1-3) характеристик волокнистих структур: вигнуті, розтягнуті, вирівняні, згідно рекомендацій Provenzano P.P., 2006, які дають уявлення про розвиток пухлини і застосовані у багатьох фундаментальних та клінічних дослідженнях [25-27].

Такий вибір об'єкту дослідження зумовлений тим, що при зіставленні зазначеного морфологічного критерію із клініко-патологічними проявами пухлинного процесу у хворих на РМЗ більшістю дослідників вже чітко визначено пряму залежність між порівнюваними параметрами, а саме кількістю вирівняних колагенвмісних структур, та виживаністю пацієнток [21]. Крім того, показано, що модель TACS є більш інформативною і незалежною для ER-негативних підгруп і груп високого ризику хворих на інвазивний РМЗ [28]. Повідомляється про нещодавно проведене порівняльне дослідження у 2-х групах хворих на РМЗ (загалом у 200 пацієнтів): протокову карциному *in situ* та інвазивний РМЗ за допомогою диференційно-інтерференційної контрастної мікроскопії з урахуванням кута орієнтації, вирівнювання, щільності, ширини, довжини та прямолінійності колагенових волокон, яке дозволило з'ясувати, що щільність колагенвмісних волокон виявилась ви-

щою у стромі інвазивного РМЗ порівняно з протоковою карциною *in situ*. Крім того, колагенові волокна були тоншими, прямішими, більш дезорганізованими та менш вирівняними при інвазивному РМЗ. В обох групах спостерігалась сильна кореляція між характеристиками волокон та клініко-патологічними параметрами. У той же час, статистично значущий зв'язок між характеристиками волокон та результатами лікування хворих встановлений лише для групи хворих з інвазивною формою РМЗ [29].

Проте існує лише незначна кількість повідомлень, отриманих за допомогою багатофотонної мікроскопії, про існування такого зв'язку у хворих на РПЗ [30]. Проведені нами морфологічні дослідження показали, що у пухлинах хворих на РПЗ з різним ступенем злоякісності за Глісоном, у яких не було визначено розповсюдження пухлинного процесу у вигляді метастазів у кістки або лімфатичні вузли, колагенвмісна сполучна тканина навколо епітеліальних структур характеризувалась більшою кількістю вигнутих та розтягнутих сполучнотканинних фібрил і значно меншим відсотком вирівняних (Рис. 2).

Так, у пухлинах хворих зі ступенем злоякісності за Глісоном 6 балів і відсутністю метастатичної прогресії кількість вигнутих колагенових фібрил, оточуючих епітеліальні структури, у середньому становила $20 \pm 2,5\%$ і коливалась від 10 до 30%, розтягнутих $50 \pm 3,2\%$ (35-65%), вирівняних лише $30 \pm 3,3\%$ із коливаннями у межах 10-50%.

Деяко інша картина спостерігалась у пухлинах хворих на РПЗ без метастазів із вищим ступенем злоякісності за Глісоном. Виявилось, що при 7 балах за шкалою Глісона колагенвмісні фібрили навколо множинних тубулярних структур, залоз з трабекулярною архітектонікою, а також з цистаденопапілярною становили $15 \pm 2,6\%$ з коливаннями у новоутвореннях 5-25% при наявності вигнутої їх форми, $45 \pm 1,7\%$ (30-60%) - в разі розтягнутої, та $40 \pm 4,1\%$ (25-55%) при вирівняній формі (Рис. 3, а, б, в).

Різні за формою колагенвмісні фібрили у пухлинах хворих на РМЗ із ступенем злоякісності 8-9 балів і відсутністю метастазів розподілялись наступним чином: вигнуті визначались лише навколо окремих, невеликих ацинусів і у середньому становили $10 \pm 3,5\%$ (10-25%). В основному спостерігались розтягнуті фібрили від 30 до 50% із середнім значенням $35 \pm 4,2\%$ та вирівняні, кількість яких коливалась від 45 до 55% при середньому значенні $50 \pm 3,8\%$.

Слід зазначити, що ні в одного хворого із ступенем злоякісності 6 балів метастатичних уражень не спостерігалось. У той же час у 5 хворих із ступенем злоякісності РПЗ 7 балів діагностовано метастатичне ураження кісток із наступним співвідношенням колагенвмісних структур, оточуючих паренхіматозний компонент: $40 \pm 2,7\%$ (24-55%) мали розтягнуту форму, $55 \pm 2,8\%$ (32-68%) вирівняну, вигнуті фібрили були відсутні.

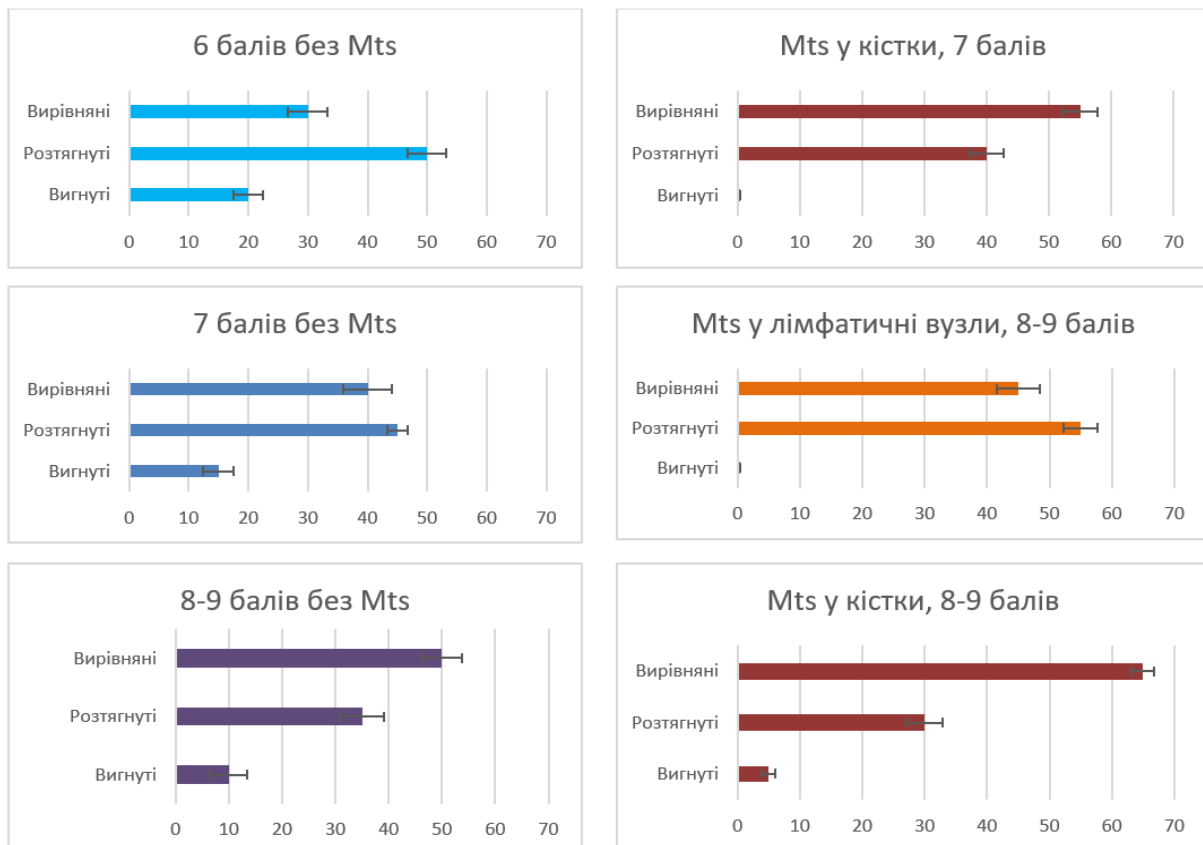


Рис. 2. Кількісне співвідношення колагеновмісних фібрил, що оточують епітеліальні структури паренхіматозного компоненту новоутворень різного ступеня злоякісності за Глісоном у хворих на РПЗ в залежності від метастатичного процесу.

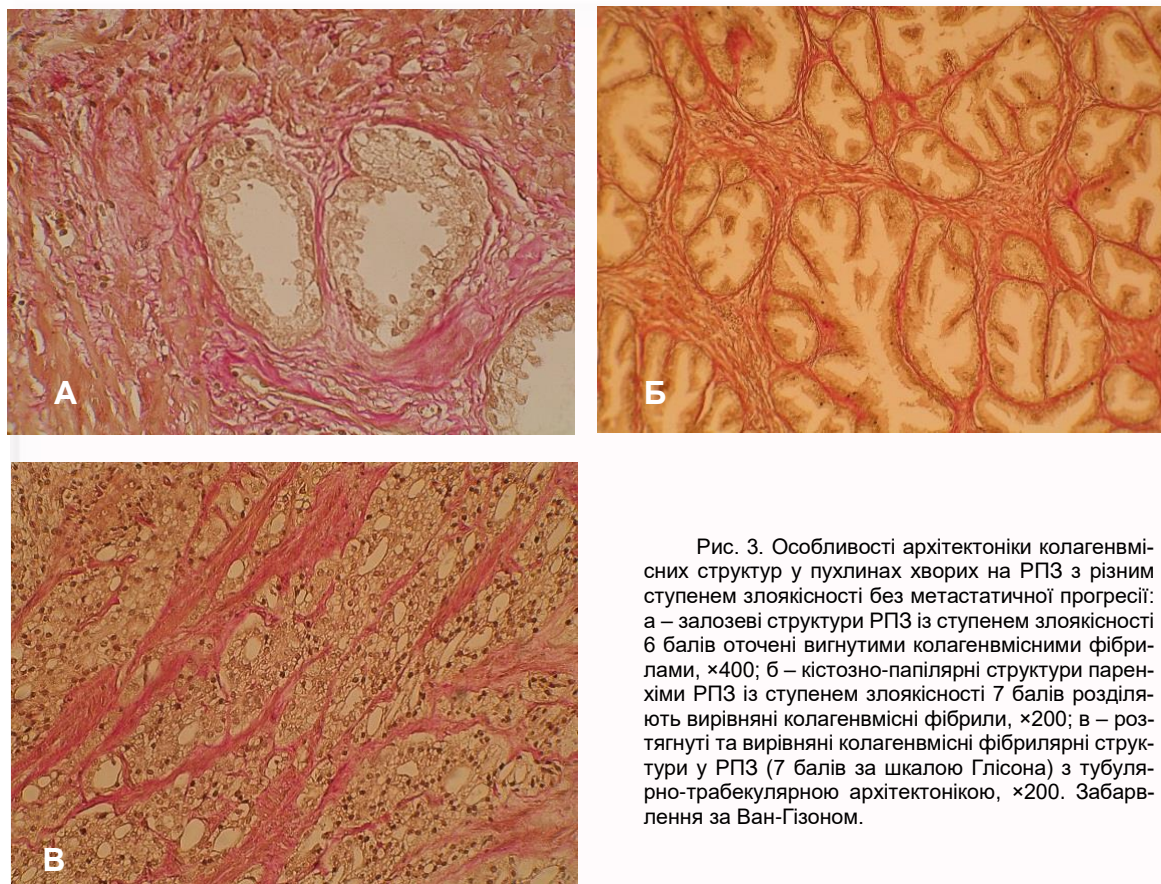


Рис. 3. Особливості архітекτονіки колагеновмісних структур у пухлинах хворих на РПЗ з різним ступенем злоякісності без метастатичної прогресії: а – залозеві структури РПЗ із ступенем злоякісності 6 балів оточені вигнутими колагеновмісними фібрилами, $\times 400$; б – кістозно-папілярні структури паренхіми РПЗ із ступенем злоякісності 7 балів розділяють вирівняні колагеновмісні фібрили, $\times 200$; в – розтягнуті та вирівняні колагеновмісні фібрилярні структури у РПЗ (7 балів за шкалою Глісона) з тубулярно-трабекулярною архітектонікою, $\times 200$. Забарвлення за Ван-Гізоном.

У пухлинах хворих із ступенем злоякісності 8-9 балів за Глісоном при морфологічному дослідженні були верифіковані метастази у лімфатичні вузли. При цьому співвідношення різних за формою колагенвмісних фібрил у первинних пухлинах навколо епітеліальних структур розподілялось наступним чином: вигнуті були відсутні, розтягнуті становили $55 \pm 2,7\%$ (50-60%), вирівняні – $45 \pm 3,5\%$ (40-50%).

Виявилось, що із зростанням ступеня злоякісності пухлин, зокрема до 8-9 балів за Глісоном, і наявністю метастатичного ураження у кісткову тканину, що було характерно для 13 хворих з II стадією пухлинного процесу, кількість вирівняних колагенвмісних фібрилярних структур значно зросла – до $65 \pm 1,8\%$ (50-80%), і вони розташовувались навколо ацинарних, кісточно-папілярних та крибріформних структур (Рис. 4).

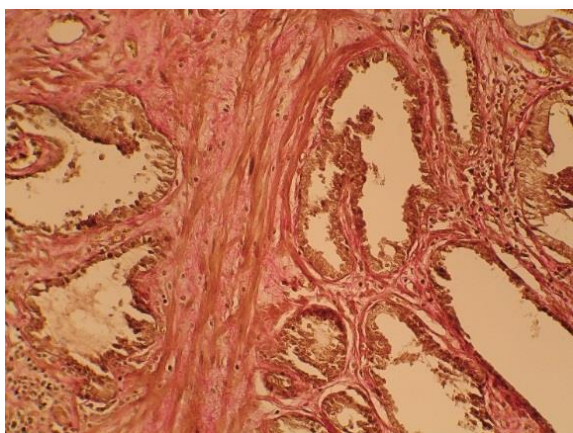


Рис. 4. Спостереження хворого з метастатичним ураженням кісток. Розтягнуті та вирівняні колагенвмісні волокна РПЗ із ступенем злоякісності 8-9 балів оточують криброзно-кістозні структури. Навколишня строма з помірно вираженою десмоплазією, $\times 400$. Забарвлення за Ван-Гізоном.

Розтягнуті волокна становили $30 \pm 2,9\%$ (20-40%), при цьому вигнутих було лише $5 \pm 1,1\%$ (2-10%). Найбільша кількість вирівняних фібрил спостерігалась при сумі балів за Глісоном 5+4, що підтверджує доцільність запропонованих Міжнародним товариством урологічних патологів рекомендацій щодо оцінки ступеня злоякісності РПЗ за прогностичними групами від 1 до 5 (grade groups), оскільки зазначене сполучення, за даними клініцистів, характеризується більш несприятливим прогнозом захворювання. На відміну від групи 4+5 балів, у попередньо згаданій групі спостерігаються такі епітеліальні структури як крибріформні з інтралюмінальними некрозами, що асоціюються із більшим ризиком інвазивно-метастатичного розповсюдження трансформованих клітин у кістки, тобто з більш несприятливим перебігом пухлинного процесу [31, 32].

При проведенному порівнянні цитоархітекtonіки колагенвмісних фібрил, що оточують епітеліальні структури у пухлинах хворих на РПЗ та

доброякісну гіперплазію, виявилось, що такі структурні елементи при доброякісному процесі тонковолокнисті, в основному мають звивисто-розтягнуту форму, без ознак десмоплазії, чим відрізняються за своєю архітектонікою від колагенвмісної складової РПЗ. Отже, результати зіставлень архітектоніки колагенвмісних сполучнотканинних фібрил, які оточують епітеліальні структури у різних новоутвореннях передміхурової залози, дають підстави вважати, що визначені морфологічні особливості та закономірності у пухлинах хворих на РПЗ можуть бути використані у якості прогностичних маркерів, оскільки вони асоціюються із ступенем злоякісності первинних осередків та наявністю метастазів, і є свідченням агресивного фенотипу цих новоутворень.

Останнім фрагментом дослідження стало світлооптичне порівняння загальної архітектоніки строми (прилеглої та оточуючої), як основа пухлин, у хворих на РМЗ та РПЗ без наявності метастазів, але з урахуванням її дольової участі по відношенню до паренхіми, а також при метастатичному розповсюдженні процесу. Зрештою, у обох групах новоутворень хворих без метастатичної прогресії, зазначено схожість цієї структури, особливо з проявами в стромі десмоплазії, яка в основному була значно або проміжно вираженою. Змінена таким чином сполучна тканина виявилась потужною, більш- або менш грубоволокнистою із доволі компактним розташуванням колагенових фібрил, зростанням їх ширини, тенденцією до вирівнювання та подовження. На противагу вище зазначеній морфологічній картині у пухлинах хворих обох локалізацій при наявності метастазів у лімфатичні вузли або кістки оточуюча строма набувала більш інтенсивних ознак десмоплазії: значне збільшення загальної площі колагенвмісних волокон, зростання компактизації їх розташування, збільшення ширини, вирівнювання та подовження, інколи визначалась дезорганізація (Рис. 5, а, б).

Підсумок

Таким чином, результати власних морфологічних досліджень щодо хворих київської популяції, а також дані літератури з використанням різних технічних засобів, у тому числі штучного інтелекту, які об'єктивізують свідчення важливої ролі сполучної тканини у пухлиногенезі, дають підстави вважати, що колагенвмісна строма первинних новоутворень, зокрема РМЗ та РПЗ, є невід'ємною важливою їх складовою, яка впливає на спрямованість розвитку пухлинного процесу і безпосередньо на метастатичну прогресію. Отже, враховуючи це, у патоморфологічному заключенні поряд з акцентом на критерії агресивності епітеліального компоненту зазначених пухлин необхідно підкреслювати особливості архітектоніки строми, що в цілому сприятиме адекватному рішенню клініциста щодо персоніфікованого прогнозу та подальшого призначення лікувальних заходів.

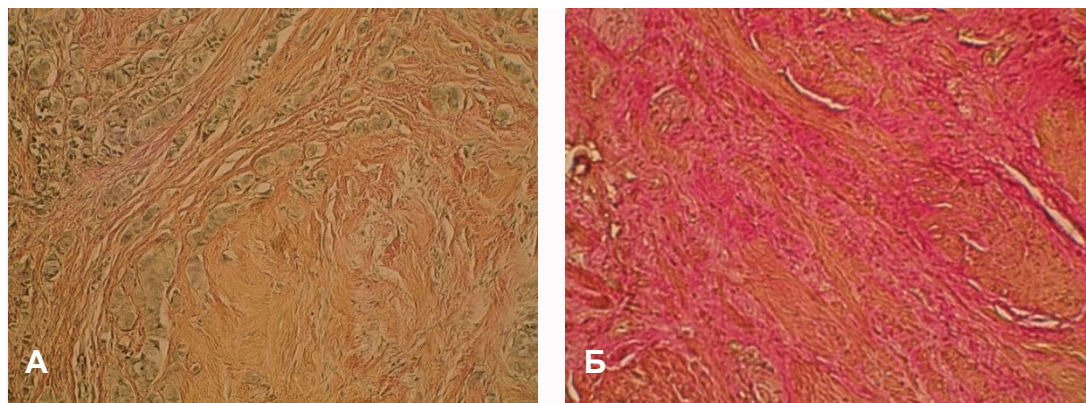


Рис. 5. Прояви десмоплазії у прилеглій до паренхіми колагеновмісної сполучної тканини у новоутвореннях хворих з досліджених груп: а – ділянка колагеновмісної сполучної тканини із значно вираженою десмоплазією у пухлині хворої на РМЗ з метастатичним ураженням у лімфатичні вузли, $\times 400$; б – різні прояви десмоплазії колагеновмісної стромы (значний та проміжний) у пухлині хворого на РПЗ (8-9 балів за Глісоном) з метастазами у кістки, $\times 400$. Забарвлення за Ван-Гізеном.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Джерела фінансування

Дослідження проведені в рамках науково-до-

слідних тем «Стрес-індуковані фактори пухлинного мікрооточення як драйвери ризику прогресії раку молочної залози» (номер державної реєстрації 0124U000078) і «Розробка технології ідентифікації стрес-індукованих факторів ініціації метастатичного ураження кісткової тканини» (номер державної реєстрації 0125U000655).

Літературні джерела References

1. Vickman RE, Faget DV, Beachy Ph, Beebe D, Bhowmick NA, Cukierman E, Deng W-M, Grantham JG, Hildesheim J, Kalluri R, Lau KS, Ernst Lengyel E. Deconstructing tumor heterogeneity: the stromal perspective. *Oncotarget*. 2020;11(40):3621–32. doi: 10.18632/oncotarget.27736.
2. Buruiană A, Gheban BA, Gheban-Roșca TA, Georgiu C, Crișan D and Crișan M. The Tumor Stroma of Squamous Cell Carcinoma: A Complex Environment That Fuels Cancer Progression. *Cancers*. 2024;16(9):1727. doi: 10.3390/cancers16091727.
3. Frankenstein Z, Basanta D, Franco O, Anderson ARA. Stromal reactivity differentially drives tumour cell evolution and prostate cancer progression. *Nature Ecology & Evolution*. 2020;4(6):870–84. doi: 10.1038/s41559-020-1157-y.
4. Poonja Sh, Forero Pinto A, Lloyd MC, Damaghi M, Rejniak KA. Editors: Wilson MR, Kaluzhny AE. Dynamics of Fibril Collagen Remodeling by Tumor Cells: A Model of Tumor-Associated Collagen Signatures. *Cells*. 2023;12(23):2688. doi: 10.3390/cells12232688.
5. Martino DD, Bravo-Cordero JJ. Collagens in cancer: structural regulators and guardians of cancer progression. *Cancer Res*. 2023;83(9):1386–92. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-22-2034.
6. Song K, Yu Zh, Zu X, Li G, Hu Zh and Xue Yu. Collagen Remodeling along Cancer Progression Providing a Novel Opportunity for Cancer Diagnosis and Treatment. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(18):10509. doi: 10.3390/ijms231810509.
7. Nguyen TH, Zhang J, Hipp J, Chhor G, Griffin M, Le N, Kartik D, Zhang Yi, Mirzadeh M, Varao J, Allay J, Sweeney M, Rivera V, Johnson B, Brosnan-Cashman J, Bronnimann M, Pokkalla H, Glass B, Beck AH, Lee J, Egger R. Quantification of collagen and associated features from H&E-stained whole slide pathology images across cancer types using a physics-based deep learning model. *bioRxiv*. 2025;03. doi: 10.1101/2025.03.17.643273.
8. Ouellette JN, Drifka CR, Pointer KB, Liu Yu. Navigating the Collagen Jungle: The Biomedical Potential of Fiber Organization in Cancer. *Bioengineering*. 2021;8(2):17. doi: bioengineering8020017.
9. Bourgot I, Bourgot I, Primac I, Primac I, Louis T, Noël A, Maquoi E. Reciprocal Interplay Between Fibrillar Collagens and Collagen-Binding Integrins: Implications in Cancer Progression and Metastasis. *Front. Oncol. Sec. Molecular and Cellular Oncology*. 2020;10. doi: 10.3389/fonc.2020.01488.
10. Yuan Zh, Li Yi, Zhang S, Wang Xu, Dou H, Yu X, Zhang Zh, Yang Sh & Xiao M. Extracellular matrix remodeling in tumor progression and immune escape: from mechanisms to treatments. *Molecular Cancer*. 2023;22: <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-023-01744-8>.
11. Su H, Karin M. Collagen architecture and signaling orchestrate cancer development. *Trends in Cancer*. 2023;9(9):764–773. doi: 10.1016/j.trecan.2023.06.002.

12. Naleskina LA, Luk'yanova NY, Zadvorniy TV, Kunska LM, Chehun VF. [Peculiarities of the architectonics of collagen structures in tumors of breast cancer patients with different manifestations of remodeling of the stromal component]. *Oncology*. 2021;4(90):195-200. Ukrainian.
13. Almagro J, Messal HA, Elosegui-Artola A, van Rheeën J, Behrens A. Tissue architecture in tumor initiation and progression. *Trends in Cancer*. 2022;8(6):494-505. doi: 10.1016/j.trecan.2022.02.007.
14. Naleskina L, Lukianova N, Zadvorniy T, Kunska L, Mushii O, Chekhun V. Remodelling the architecture of collagen-containing connective tissue fibers of metastatic prostate cancer. *Cytology and Genetics* 2023;57(5):406–412. doi: 10.3103/S0095452723050031.
15. Bourgot I, Bourgot I, Primac I, Primac I, Louis T, Noël A, Maquoi E. Reciprocal Interplay Between Fibrillar Collagens and Collagen-Binding Integrins: Implications in Cancer Progression and Metastasis. *Front. Oncol. Sec. Molecular and Cellular Oncology*. 2020;10. doi: 10.3389/fonc.2020.01488.
16. Heydari S, Tajik F, Safaei S, Kamani F, Karami B, Dorafshan Sh, Madjd Z, Ghods R. The association between tumor-stromal collagen features and the clinical outcomes of patients with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res*. 2025;27(1):69. doi: 10.1186/s13058-025-02017-6.
17. Baruah A, Bhuyan G, & Saikia P. Histopathological categorization of desmoplastic reaction in gallbladder carcinoma: its relation to cancer invasiveness and prognostic utility. *Egyptian Liver Journal*. 2023;13. <https://eglj.springeropen.com/articles/10.1186/s43066-023-00253-z>.
18. Imanbayev NM, Iztleuov YeM, Kamyshanskiy YeK, Zhumasheva AiV. Diagnostic and prognostic significance of keloid-like collagen remodeling patterns in the extracellular matrix of colorectal cancer. *Pathol. Oncol. Res*. 2024;30. doi: 10.3389/pore.2024.1611789.
19. Maneshi P, Mason J, Dongre M, Öhlund D. Targeting Tumor-Stromal Interactions in Pancreatic Cancer: Impact of Collagens and Mechanical Traits. *Front. Cell Dev. Biol. Sec. Molecular and Cellular Pathology*. 2021;9. doi: 10.3389/fcell.2021.787485.
20. Egnell L, Vidić I, Jerome NP, Bofin AM, Bathen TF, Goa PE. Stromal Collagen Content in Breast Tumors Correlates With In Vivo Diffusion-Weighted Imaging: A Comparison of Multi b-Value DWI With Histologic Specimen From Benign and Malignant Breast Lesions. 2019. doi: 10.1002/jmri.27018.
21. Morkunas M, Zilenaite D, Laurinaviciene A, Treigys P & Laurinavicius A. Tumor collagen framework from bright-field histology images predicts overall survival of breast carcinoma patients. *Scientific Reports*. 2021;11. <https://www.nature.com/articles/s41598-021-94862-6>.
22. Nissen NI, Karsdal M, Willumsen N. Collagens and Cancer associated fibroblasts in the reactive stroma and its relation to Cancer biology. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1):115. doi: 10.1186/s13046-019-1110-6.
23. Atallaha NM, Wahab N, Tossa MS, Minhasc F, Rajpoot MN, Emad Rakha E. Deciphering the Morphology of Tumor-Stromal Features in Invasive Breast Cancer Using Artificial Intelligence. *Modern Pathology*. 2023;36:10100254. [https://www.modernpathology.org/article/S0893-3952\(23\)00159-X/fulltext](https://www.modernpathology.org/article/S0893-3952(23)00159-X/fulltext).
24. Xi G, Guo W, Kang D, Ma J, Fu F, Qiu L, Zheng L, He J, Fang N, Chen J, Li J, Zhuo Sh, Liao X, Tu H, Li L, Zhang Q, Wang Ch, Boppart SA, Chen J. Large-scale tumor-associated collagen signatures identify high-risk breast cancer patients. *Theranostics*. 2021;11(7):3229–43. doi: 10.7150/thno.55921.
25. Provenzano PP, Eliceiri KW, Campbell JM, Inman DR, White JG, Keely PJ. Collagen reorganization at the tumor-stromal interface facilitates local invasion. *BMC Med*. 2006;4(1):38. doi: 10.1186/1741-7015-4-38.
26. Liu Yu, Xu Sh, Kang D, Huang X, Xu Sh, Li L, Zheng L, Qiu L, Zhan Z, Han X, Chen J. Guest Editors: Ding Z, Liu Z. Quantitative analysis of collagen morphology in breast cancer from millimeter scale using multiphoton microscopy. *Journal of Innovative Optical Health Sciences*. 2023;16(4):2243003. doi: 10.1142/S1793545822430039.
27. Fan Yi, Chiu A, Zhao F, George JT. Understanding the interplay between extracellular matrix topology and tumor-immune interactions: Challenges and opportunities. *Oncotarget*. 2024;15:768-81. doi: 10.18632/oncotarget.28666.
28. Xi G, Qiu L, Xu Sh, Guo W, Fu F, Kang D, Zheng L, He Ji, Zhang Q, Li L, Wang Ch, Chen J. Computer-assisted quantification of tumor-associated collagen signatures to improve the prognosis prediction of breast cancer. *BMC Med*. 2021;19:273. doi: 10.1186/s12916-021-02146-7.
29. Ghannam SF, Rutland CS, Allegrucci C, Mather ML, Alsaleem M, Bateman-Price TD, Patke R, Ball G, Mongan NP, Rakha E. Geometric characteristics of stromal collagen fibres in breast cancer using differential interference contrast microscopy. *Journal of Microscopy*. 2025;297(2):135-52. doi: 10.1111/jmi.13361.
30. Pavlova IP, Nair SS, Lundon D, Sobotka S, Roshandel R, Treacy P-J, Ratnani P, Brody R, Epstein JI, Ayala GE, Kyprianou N, Tewari AK. Multiphoton Microscopy for Identifying Collagen Signatures Associated with Biochemical Recurrence in Prostate Cancer Patients. *J Pers Med*. 2021;11(11):1061. doi: 10.3390/jpm11111061.
31. Shah RB. Current perspectives on the Gleason grading of prostate cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(11):1810-6. doi: 10.5858/133.11.1810.
32. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of

Налескіна Л.А., Лук'янова Н.Ю., Задворний Т.В., Кунська Л.М., Чехун В.Ф. Колагенвмісний сполучнотканинний компонент раку молочної та передміхурової залоз як ключовий детермінант ризику метастатичної прогресії.

РЕФЕРАТ. Вступ. Багатьма дослідженнями останніх десятиліть підтверджується думка, що у пухлинногенезі поряд з паренхіматозним компонентом новоутворення важливу роль у спрямованості розвитку перебігу захворювання відіграє волокниста колагенвмісна строма. **Мета.** Визначити морфологічні ознаки, які є свідченням значущості поряд із паренхіматозною складовою стромального, зокрема колагенвмісного компоненту, у формуванні злоякісного фенотипу та метастатичного потенціалу найбільш поширених гормонозалежних новоутворень – інвазивного раку молочної (РМЗ) та передміхурової залоз (РПЗ), шляхом зіставлення їх із клініко-патологічними характеристиками хворих. **Методи.** Досліджено гістологічний матеріал осіб київської популяції – первинні пухлини 120 жінок, хворих на інвазивний протоковий РМЗ I-II стадії із помірним диференціюванням (G2), та 69 чоловіків із РПЗ зі ступенем злоякісності за шкалою Глісона 6-9 балів без метастатичної прогресії та з наявністю метастазів у лімфатичні вузли і кістки. Для верифікації колагенвмісних структур та підрахунку кількісного співвідношення різних за формою колагенвмісних фібрил навколо епітеліальних структур у паренхімі проведено забарвлення гістологічних препаратів за Ван-Гізоном. **Результати.** Зіставлення особливостей колагенвмісних волокнистих структур у первинних осередках хворих на РМЗ та РПЗ з урахуванням долі паренхіматозного та стромального компоненту, ступеня прояву десмоплазії у сполучній тканині (прилеглої та оточуючої), а також співвідношення різних за формою колагенвмісних фібрил навколо паренхіматозних структур з клініко-патологічними характеристиками пацієнтів досліджених груп дають підстави стверджувати, що у сукупності визначені відмінності та закономірності, зокрема: зміна співвідношення колагенвмісних фібрил навколо епітеліальних структур у бік вирівняних, а також збільшення загальної маси колагенвмісних структур прилеглої та оточуючої строми пухлини, зростання ширини та потовщення фібрил, більш компактне розташування та вирівнювання їх на фоні різного ступеня десмоплазії, дозволяють рекомендувати патоморфологам акцентувати увагу на цих змінах у патоморфологічному заключенні як показників ризику метастатичної прогресії для визначення клініцистами аргументованого персоналізованого прогнозу захворювання та призначення лікувальних засобів.

Ключові слова: інвазивний протоковий рак молочної залози, рак передміхурової залози, паренхіматозний, стромальний компонент новоутворення, ступінь злоякісності, колагенвмісні фібрилярні структури.