

**MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS AND MOLECULAR PROFILE OF BREAST CANCER: ROLE IN THE CHOICE AND EFFECTIVENESS OF NEOADJUVANT SYSTEMIC THERAPY AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE**

Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)

[shynkarenkokateryna@gmail.com](mailto:shynkarenkokateryna@gmail.com)

*Despite the existence of a significant number of studies devoted to individual aspects of morphology, immunohistochemical profile, and molecular subtypes of breast cancer, the problem of their integrated assessment in terms of their impact on the choice of neoadjuvant systemic therapy remains insufficiently studied, especially in the context of everyday clinical practice. The aim of this study was to comprehensively assess the significance of morphological characteristics, immunohistochemical parameters, and the molecular profile of breast cancer in selecting and evaluating the effectiveness of neoadjuvant systemic therapy, as well as to determine their prognostic significance for surgical tactics and local control.*

*The study established and demonstrated that the dominant morphological forms of breast cancer in the analyzed cohort are tubular carcinoma and invasive carcinoma of nonspecific type, which together account for more than 60% of cases. At the same time, the significant prevalence of HER2-positive and triple-negative breast cancer (21.2% and 18.2%, respectively) creates the conditions for an expectedly high level of complete pathomorphological response when standardized therapy is administered. The Ki-67 index has demonstrated high discriminatory power in distinguishing between tumors with low and high proliferative activity, has significant prognostic value, and directly influences the choice of treatment tactics. At the same time, HER2-positive and triple-negative subtypes are characterized by the highest levels of proliferation (median Ki-67 of 32% and 42%, respectively), consistent with their clinical and biological characteristics and confirming a high probability of response to intensive systemic chemotherapy.*

**Key words:** breast cancer, morphological characteristics of tumors, immunohistochemical analysis, Ki-67, treatment tactics.

**Connection of the publication with planned research work.**

This scientific work is part of the research work of the Department of Oncology and Medical Radiology of Dnipro State Medical University on the topic: "Improvement of the principles of personalized diagnosis of diseases and comprehensive treatment of malignant tumors and precancerous conditions," state registration number 0122U201536.

**Introduction.**

An important component of the comprehensive treatment of patients with breast cancer (BC) is neoadjuvant systemic therapy (NAST), which is aimed at reducing the size of the primary tumor, eradicating micrometastatic disease, and creating conditions for breast-conserving surgery [1-3].

Traditionally, the choice of treatment strategy was based on clinical parameters, including TNM stage, the presence of regional lymph node involvement, and tumor size and localization. Currently, however, the key determinants of the optimal therapeutic approach are the tumor's morphological characteristics, immunohistochemical profile, and molecular subtype – parameters that reflect the biology of the tumor process, its degree of aggressiveness, and its potential sensitivity to specific types of systemic therapy [4, 5].

Molecular subtypes of breast cancer, including luminal types (A and B), HER2-positive breast cancer, and triple-negative breast cancer (TNBC), have become the foundation of a personalized treatment approach. These subtypes determine not only prognosis but also the

likelihood of achieving a pathological complete response (pCR) following neoadjuvant treatment regimens [6, 7].

The morphological features of the tumor – including the degree of differentiation, the type of invasive component, the presence of microsatellites, multifocality, growth patterns, and others – also play a significant role in determining the therapeutic strategy. In certain cases, morphological characteristics may serve as independent predictors of treatment response or act as markers of a less aggressive disease course [8].

The immunohistochemical (IHC) profile of the tumor is of particular importance and is primarily defined by markers such as estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) status, HER2 expression, and the Ki-67 proliferation index. The combined assessment of these parameters enables the determination of the molecular subtype and allows prediction of sensitivity to chemotherapy, hormone therapy, targeted agents, or immunotherapeutic regimens [9, 10].

In contemporary clinical practice, neoadjuvant systemic therapy is not only a treatment modality but also functions as an in vivo test of tumor sensitivity to pharmacological intervention [11]. Evaluation of pathological complete response (pCR) makes it possible to assess the effectiveness of the selected therapeutic approach and provides a basis for further prognostic stratification. In this context, there is a clear need for precise patient stratification based on thoroughly characterized tumor biology, which is essential for improving the efficacy of NAST and optimizing surgical strategies.

Despite the substantial body of research addressing individual aspects of breast cancer morphology, immunohistochemical profiling, and molecular subtypes, the issue of a comprehensive assessment of their combined impact on the selection of neoadjuvant systemic therapy remains insufficiently explored, particularly in real-world clinical settings. Therefore, conducting a study aimed at analyzing the interrelationships between tumor morphological characteristics, immunohistochemical profile, and molecular subtype in the context of neoadjuvant therapy selection represents an important step toward improving personalized treatment strategies for breast cancer and enhancing therapeutic efficacy.

#### **The aim of the study.**

To comprehensively evaluate the role of morphological characteristics, immunohistochemical parameters, and the molecular profile of breast cancer in the selection and effectiveness of neoadjuvant systemic therapy, as well as to determine the prognostic significance of these parameters in the context of surgical strategy and regional disease control.

#### **Object and research methods.**

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, approved by the Bioethics Committee of DSMU, and after obtaining written informed consent from all patients.

The study included 66 women with primary breast cancer who received treatment at a specialized oncology center. Inclusion criteria were: female sex; morphologically confirmed diagnosis of breast cancer (histological and immunohistochemical verification); administration of neoadjuvant systemic therapy (chemotherapy and/or targeted therapy); and the presence of a marked lymph node (clip) placed at the time of initial diagnosis. Exclusion criteria comprised: absence of written informed consent; decompensated comorbid conditions; and lack of complete clinical or morphological data.

Ultrasound examination of the breasts and axillary region was performed using a SONOLINE Elegra system (Siemens).

Mammographic imaging in the craniocaudal and mediolateral projections was carried out using a MAMMODIAGNOST US mammography unit (Philips).

The expression level of the proliferation marker Ki-67 was assessed by immunohistochemical staining with anti-Ki-67 antibodies using the Ventana BenchMark ULTRA immunostainer.

Pathomorphological examination was performed in accordance with the recommendations of the American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists, including assessment of the tumor histological type, degree of differentiation, presence of invasive and/or in situ components, and the extent of lymph node involvement (micrometastases, macrometastases, isolated tumor cells). Morphological classification was based on the 5th edition of the WHO Classification of Tumours of the Breast (2019) [12].

Statistical analysis was conducted using the STATISTICA software package, version 6.1 (StatSoft, USA) (license No. AGAR 909 E415822FA). For quantitative variables, the median and interquartile range (IQR)

were calculated. Data normality was assessed using the Shapiro-Wilk test. Group comparisons were performed using the nonparametric Mann-Whitney U test. Associations between variables were evaluated using Spearman's rank correlation coefficient ( $r$ ). A  $p$ -value  $<0.05$  was considered statistically significant [13].

#### **Research results and their discussion.**

Before starting therapy, clinical, anthropometric, and instrumental indicators were assessed in all 66 patients. The median age was 55 years (IQR 48-63), which is consistent with the typical demographic characteristics of women with breast cancer. The median body mass index was 27.0 kg/m<sup>2</sup> (IQR 25-30), indicating a predominance of overweight individuals, a factor that can significantly affect sensitivity to antitumor therapy.

Ultrasound measurements of the primary tumor showed a predominance of medium-sized tumors with a median length of 25 mm (IQR 20.5-28) and width of 19 mm (IQR 15-26.5). In 13 patients (19.7%), a second tumor focus was detected: the median length of the latter was 12 mm (IQR 11-23.5), and the width was 8 mm (IQR 7-17).

According to CT/MRI with contrast, the mean maximum lesion size was 25 mm (IQR 22-29). However, in some cases, significantly larger tumors were recorded – up to 60 mm, which indicates the heterogeneity of the sample and possible variants of aggressive course. In general, CT/MRI showed slightly larger lesion sizes than ultrasound, which may be due to better visualization of tumor boundaries, detection of multifocal components, and less tissue compression.

According to the results of trephine biopsy, the vast majority of patients (57/66, 86.4%) had invasive carcinoma, which is typical for the population of patients with BC who are prescribed neoadjuvant therapy. Ductal carcinoma was diagnosed in 10.6% of cases, and solid and neuroendocrine carcinoma in 1.5% each.

The median maximum size of regional lymph nodes generally corresponded to moderately enlarged nodes characteristic of the N1 category, and according to ultrasound examination, it was 14.0 mm (IQR 11.25-18.0) for the first measurement and 11.0 mm (IQR 8.0-15.75) for the second measurement.

During mammography, microcalcifications were detected in 19.7% of patients, and macrocalcifications in 6.1%, indicating a predominance of invasive forms without a significant DCIS component.

According to CT/MRI results, there was significant variability in the number of visualized LNs in the study cohort. Most often (39 episodes/59.1%), there was no involvement of lymph nodes in the pathological process. In 8 patients (12.1%), 1 to 3 enlarged LNs were detected, while 4 to 9 lesions were detected in 19 cases (28.8%). In general, these data indicate a predominance of mild to moderate lymphatic involvement.

All patients underwent trephine biopsy/fine needle aspiration biopsy (TB/FNAB) of regional lymph nodes. The median number of verified LNs was 1 (IQR 1-1), and the mean was 1.38±0.89; in isolated cases, the maximum number reached 5. According to the results of TB/FNAB, adenocarcinoma (40.9%) and solid carcinoma (34.8%) were most frequently detected. Low-grade carcinoma was observed in 10.6% of patients, while sclerosing and adenogenic types were less common (4.5% each). Metatypical carcinoma was found in 1.5% of cases.

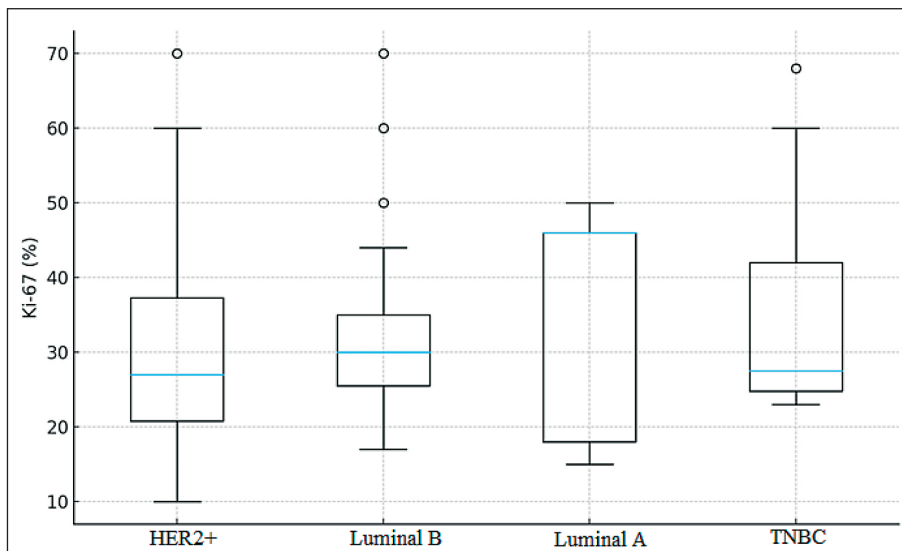


Figure 1 – Level of proliferative activity (Ki-67, %) and its correlation with molecular subtypes of breast cancer.

In most patients, one lymph node (83.3%) and one tumor (87.9%) were marked. The median number of marked structures was 1 (IQR 1-1) for both lymph nodes and tumors. The maximum number of marked LNs was 2, while the maximum number of marked tumors was 3.

Within the study, a standardized immunohistochemical analysis (ER, PR, HER2/neu, Ki-67) was performed for all 66 patients, followed by classification of molecular subtypes according to the St. Gallen International Expert Consensus recommendations.

Positive expression of estrogen receptors (ER) was recorded in 52.9% of samples. ER-negative tumors accounted for 42.6%, and 4.4% of tumors had low (within 1-9%) expression of estrogen receptors. The median ER was 47% (IQR 0-91%), demonstrating a bimodal distribution between hormone receptor-negative tumors and high-ER-positive, hormone-dependent forms of estrogen receptors.

Progesterone receptors (PR) were negative in 50% of tumors, positive in 47%, and low in 3%. The median PR was 37% (IQR 0-91%).

HER2 3+ status according to IHC was detected in 23.5% of patients. HER2 2+ was found in 17.6%, of which 5 samples were FISH-positive, and 3 were FISH-negative; HER2 0 and 1+ were found in 39.7% and 19.1% of cases, respectively. The overall proportion of HER2-positive tumors (IHC 3+ or 2+/FISH+) was 30.9%.

The median Ki-67 was 29% (IQR 22-42%) with a minimum of 10% and a maximum of 70%. High proliferative activity (>30%) was determined in 53% of tumors.

Analysis of the molecular profile of 66 tumors revealed a predominance of the luminal B subtype (53.0%), characterized by high proliferative activity. The second most common subtype was HER2-positive cancer (21.2%), while triple-negative breast cancer (TNBC) accounted for 18.2%; the least represented was the luminal A subtype (7.6%), which is expected for cohorts where the need for intensive systemic treatment dominates.

In general, the structure of molecular subtypes in the sample indicates a predominance of biologically aggressive forms of breast cancer, which correlates with

the clinical characteristics of patients and the selection criteria for neoadjuvant therapy.

Analysis of proliferative activity (Ki-67) and its relationship with molecular subtypes and treatment strategies showed that the level of Ki-67 differed statistically significantly across the four breast cancer molecular subtypes (Kruskal-Wallis test,  $p < 0.0001$ ), consistent with established biological characteristics of these groups. The lowest Ki-67 values were observed in the Luminal A subtype (median 17%), which is fully consistent with its biology as a hormone-dependent, low-proliferative, and clinically favorable tumor.

Luminal B neoplasms (median 30%) demonstrated the expected higher proliferative activity, which is one of the criteria for their classification into this subtype according to the St. Gallen recommendations. The HER2+ and TNBC subtypes showed the highest Ki-67 values (median 32% and 42%, respectively), confirming their aggressive phenotype, rapid cell growth rate, and high likelihood of response to intensive systemic chemotherapy (fig. 1).

Dunn post-hoc analysis (Dunn test with correction for multiple comparisons) showed that triple-negative, HER2+, and Luminal B subtypes had significantly higher Ki-67 scores compared to Luminal A ( $p < 0.05$ ), while the difference between TNBC and HER2+, as well as between Luminal B and HER2+, was statistically insignificant.

Correlation analysis showed that Ki-67 is not significantly associated with the number of NAST courses, as in clinical practice, the duration of neoadjuvant chemotherapy is determined by standardized protocols, and even for low-proliferative tumors, full treatment regimens are prescribed when clinically indicated.

Correlation analysis revealed a moderate positive correlation between Ki-67 and the number of courses of targeted therapy TT ( $r = 0.41$ ,  $p < 0.01$ ) (fig. 2).

However, the Kruskal-Wallis test did not reveal statistically significant differences in Ki-67 between groups with different numbers of TT courses ( $H = 3.91$ ,  $p = 0.418$ ), and further Dunn post-hoc analysis with Bonferroni correction also did not show significant intergroup differences. This suggests that the number of targeted therapy courses is determined primarily by HER2 status rather than Ki-67 level, which, although associated with HER2 positivity, is not in itself a criterion for intensifying targeted treatment.

Breast cancer remains the leading oncological pathology among women worldwide, characterized by significant clinical and biological heterogeneity. Important baseline characteristics that influence prognosis and response to treatment include age, menopausal status, and anthropometric parameters. In our study, as in most modern cohort studies, postmenopausal women who are overweight or obese predominate, which is associated with a higher risk of developing breast

cancer, a poorer response to systemic therapy, and a lower frequency of complete pathological response (pCR), and thus affects the interpretation of the effectiveness of surgical and neoadjuvant approaches.

Preoperative assessment of the primary tumor and lymph node status is based on a combination of ultrasound diagnostics and tomographic methods. Despite the general consistency of data between these methods, existing studies emphasize significant individual variability in tumor size and discordance in determining its boundaries [14, 15]. This discrepancy is most common in patients with a heterogeneous breast structure, after neoadjuvant therapy, or in the presence of invasive forms of cancer, which highlights the need for a multimodal approach to preoperative staging.

Multifocality and multicentricity of breast cancer are important prognostic characteristics that occur in 10-30% of cases according to the literature, more often in younger patients and in aggressive biological subtypes. In the study cohort, their frequency was about 20%, which is consistent with global data and influences surgical tactics, particularly the choice of surgical type and approaches to assessing residual tumor burden after neoadjuvant therapy [16, 17].

Assessment of regional lymph nodes remains a key component of breast cancer staging. The absence of massive lymphatic involvement (N2–N3) in the analyzed cases corresponds to the patient population selected for organ-preserving approaches or combined axillary strategies. Current recommendations from ESMO, NCCN, and St. Gallen [18, 19] increasingly emphasize the advisability of minimizing the extent of surgical intervention in the axillary region, especially after neoadjuvant therapy, if accurate staging can be ensured.

The high technical reproducibility of the technique, with predominantly one node and one primary tumor marked, is consistent with data from other researchers on the precise targeting of pathological structures [20] and ensures accurate determination of residual tumor burden, avoiding excessive lymph node dissection.

The molecular structure of the sample was characterized by the predominance of the luminal B subtype (53%), which is fully consistent with the profile of patients referred for neoadjuvant antitumor therapy. This subtype is characterized by reduced hormone sensitivity combined with increased proliferative activity, which determines its more aggressive clinical course and sensitivity to chemotherapeutic regimens [21]. In recent studies, luminal B has emerged as the most common category among those receiving neoadjuvant antineoplastic therapy, confirming the validity of the study cohort's structure.

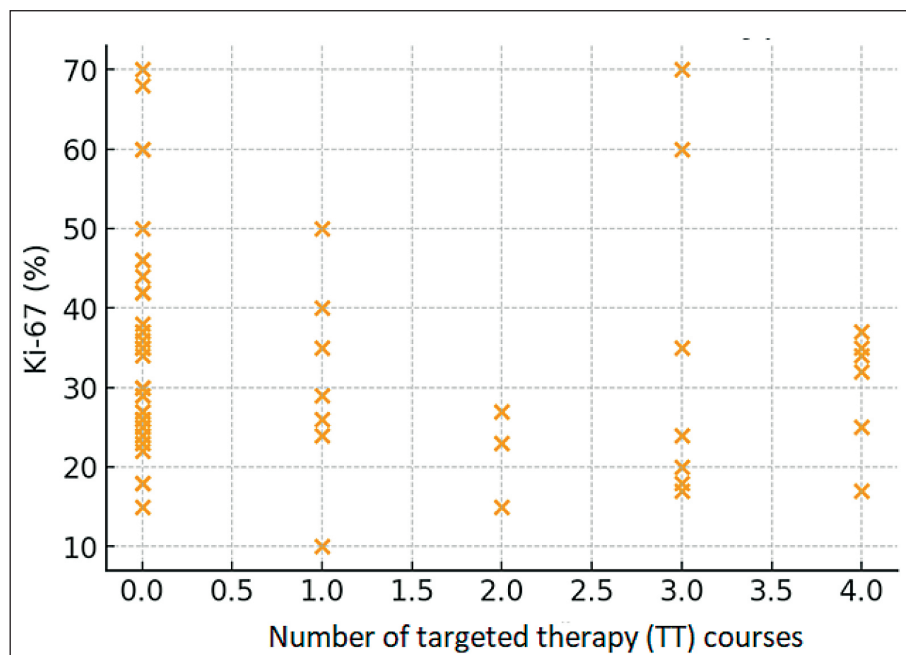


Figure 2 – Correlation between proliferative activity (Ki-67, %) and the number of targeted therapy courses.

The increased proportion of HER2-positive tumors (21.2%) exceeds the average epidemiological data (10-15%) and is indicative. This is explained by the targeted referral of patients with HER2-positive breast cancer to neoadjuvant therapy, since it is in this regimen that targeted drugs (trastuzumab, pertuzumab) demonstrate maximum efficacy and a significant frequency of pCR [22]. The sample thus reflects clinical practice, where aggressive biological forms predominate among patients who are scheduled for preoperative systemic therapy.

The increased frequency of the triple-negative subtype (18.2%) is also consistent with its usual 10-12% prevalence. TNBC is characterized by extremely high proliferative activity, rapid progression, and sensitivity to anthracycline-platinum and taxane-containing regimens [23]. The high proportion of triple-negative breast cancer in the sample reflects a characteristic trend: this subtype is more often than others an indication for neoadjuvant therapy to achieve pCR, which correlates with an improved long-term prognosis.

The low representation of the luminal A subtype (7.6%) is expected, since classic luminal A breast cancer is characterized by a good response to hormone therapy, low proliferative activity, and limited need for neoadjuvant therapy [24]. According to international guidelines (NCCN, ESMO) [18], patients with this subtype are rarely considered candidates for preoperative chemotherapy, which supports the low prevalence observed in the study cohort.

The Ki-67 proliferation index demonstrates the expected differences between subtypes and clearly distinguishes between biologically favorable and aggressive forms of cancer. The results obtained indicate that Ki-67 is a powerful discriminator between low- and high-proliferative tumors, has prognostic value, and influences decisions regarding the choice of treatment tactics. Thus, high Ki-67 values in HER2-positive and triple-negative tumors are consistent with their clinical and biological profile and justify the need for intensive therapeutic strategies. At the same time, the duration of

neoadjuvant antitumor therapy did not depend on the Ki-67 level, which is consistent with the current clinical paradigm: decisions regarding the scope and duration of treatment are based on standardized protocols rather than individual biomarkers [25].

#### Conclusions.

1. Analysis of clinical and instrumental data of patients prior to treatment shows that the sample is representative of a typical group of patients with invasive breast cancer who are prescribed neoadjuvant therapy followed by targeted biopsy and lymphadenectomy.

2. The most common morphological variants of breast cancer in the studied cohort are tubular carcinoma and invasive carcinoma of nonspecific type, which together account for more than 60% of cases.

3. A significant proportion of HER2+ and triple-negative breast cancer (21.2% and 18.2%, respectively) provides a basis for a predicted high frequency of complete pathomorphological response under standardized treatment conditions.

4. Ki-67 is a powerful discriminator between low-proliferative and high-proliferative tumors, has prognostic value, and influences treatment decisions.

5. HER2+ and TNBC subtypes have the highest proliferative activity (median Ki-67 32% and 42%, respectively), which corresponds to their clinical and biological profile and confirms a high probability of response to intensive systemic chemotherapy.

6. Ki-67 does not affect the duration of NAST, as the decision on its scope is based on clinical standards and the stage of the disease.

7. The number of courses of targeted therapy is determined by HER2 status, not Ki-67 level, although there is a certain correlation between them.

#### Prospects for further research.

A promising direction is the introduction of a sample dominated by biologically aggressive tumors, while logically explaining the increased proportion of patients with high Ki-67, which corresponds to the practice of including such cases in neoadjuvant treatment programs, which is useful for optimizing breast cancer treatment.

DOI 10.29254/2077-4214-2025-4-179-370-380

УДК 618.19-006.6-07

Романуха К. Г., Завізіон В. Ф.

### МОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ І МОЛЕКУЛЯРНИЙ ПРОФІЛЬ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ: РОЛЬ У ВИБОРІ І РЕЗУЛЬТАТИВНОСТІ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Дніпровський державний медичний університет (м. Дніпро, Україна)

[shynkarenkokateryna@gmail.com](mailto:shynkarenkokateryna@gmail.com)

*Попри наявність значної кількості досліджень, присвячених окремим аспектам морфології, імуногістохімічного профілю та молекулярних підтипів раку молочної залози, проблема їхньої інтегральної оцінки з позицій впливу на вибір тактики неoad'ювантної системної терапії залишається недостатньо вивченою, особливо в умовах повсякденної клінічної практики. Метою даного дослідження стала комплексна оцінка значення морфологічних характеристик, імуногістохімічних показників і молекулярного профілю раку молочної залози при виборі та оцінці ефективності неoad'ювантної системної терапії, а також визначення їхнього прогностичного значення щодо хірургічної тактики та контролю регіонарного процесу.*

*У ході дослідження встановлено та аргументовано, що домінуючими морфологічними формами раку молочної залози в аналізованій когорті є тубулярна карцинома та інвазивна карцинома неспецифічного типу, сукупна частка яких перевищує 60%. Водночас суттєва поширеність HER2-позитивного та трипл-негативного раку молочної залози (21,2% та 18,2% відповідно) формує передумови для очікувано високого рівня повної патоморфологічної відповіді за умови проведення стандартизованої терапії. Показник Ki-67 продемонстрував високу дискримінаційну здатність щодо розмежування пухлин із низькою та високою проліферативною активністю, має вагоме прогностичне значення та безпосередньо впливає на вибір лікувальної тактики. Водночас HER2-позитивний і трипл-негативний підтипи характеризуються найвищими рівнями проліферації (медіана Ki-67 – 32% та 42% відповідно), що узгоджується з їх клініко-біологічними особливостями та підтверджує високу ймовірність відповіді на інтенсивну системну хімотерапію.*

**Ключові слова:** рак молочної залози, морфологічна характеристика пухлин, імуногістохімічний аналіз, Ki-67, тактика лікування.

#### Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Наукова робота є фрагментом НДР кафедри онкології та медрадіології Дніпровського державного медичного університету на тему: «Удосконалення принципів персоналізованої діагностики захворювань та комплексного лікування злоякісних пухлин та передпухлинних станів», номер державної реєстрації 0122U201536.

#### Вступ.

Важливе місце у комплексному лікуванні хворих на рак молочної залози (РМЗ) посідає неoad'ювантна системна терапія (НАСТ), яка спрямована на зменшення розмірів первинної пухлини, ерадикацію мікрOMETастатичного процесу та створення умов для органозберігаючих втручань [1-3].

Традиційно вибір тактики лікування ґрунтувався на клінічних даних (TNM-стадія, наявність ураження

регіонарних лімфовузлів, розміри та локалізація пухлини). Нині ключовими факторами, що визначають оптимальну терапевтичну стратегію, є морфологічні характеристики пухлини, її імуногістохімічний профіль та молекулярний підтип – параметри, які відображають біологію пухлинного процесу, ступінь агресивності та потенційну чутливість до певних видів системного лікування [4, 5].

Молекулярні підтипи РМЗ, які включають люмінальні форми (А та В), HER2-позитивний та трипл-негативний рак молочної залози (ТНРМЗ), стали фундаментом персоналізованого підходу. Вони визначають не лише прогноз, а й імовірність досягнення повної патоморфологічної відповіді (pCR) при використанні неоад'ювантних режимів [6, 7].

Морфологічні особливості пухлини (ступінь диференціювання, тип інвазивного компонента, наявність мікросателітів, мультифокальність, патерни росту тощо) також відіграють значну роль у виборі тактики лікування. У деяких випадках морфологічні ознаки можуть виступати незалежними предикторами терапевтичної відповіді або бути маркерами менш агресивного перебігу [8].

Особливе значення має імуногістохімічний (ІГХ) профіль пухлини, основу якого становлять такі маркери, як рецептори естрогену (ER), прогестерону (PR), експресія HER2, індекс проліферації Ki-67. Саме поєднання цих параметрів дозволяє визначити молекулярний підтип та прогнозувати чутливість до хіміотерапії, гормонотерапії, таргетних або імунотерапевтичних схем [9, 10].

Неоад'ювантна системна терапія в сучасній клінічній практиці є не лише засобом лікування, а й своєрідним *in vivo* тестом чутливості пухлини до медикаментозного впливу [11]. Аналіз досягнення pCR дозволяє оцінити ефективність обраного підходу, а також формує підґрунтя для подальшого прогнозування перебігу захворювання. У зв'язку з цим виникає потреба в чіткій стратифікації пацієнток на основі детально вивчених біологічних характеристик пухлини, що є ключем до підвищення результативності НАСТ та оптимізації хірургічних підходів.

Незважаючи на достатню кількість досліджень, що висвітлюють окремі аспекти морфології, ІГХ-профілю та молекулярних підтипів РМЗ, питання комплексної оцінки їх впливу на тактику призначення НАСТ потребує подальшого вивчення, особливо в реальних клінічних умовах. Відтак проведення дослідження, спрямованого на аналіз взаємозв'язків між морфологічними особливостями пухлини, її імуногістохімічним профілем і молекулярним підтипом у контексті призначення неоад'ювантної терапії, є важливим кроком у вдосконаленні персоналізованих тактик лікування раку молочної залози та підвищенні його ефективності.

#### Мета дослідження.

Комплексно оцінити роль морфологічних характеристик, імуногістохімічних показників та молекулярного профілю раку молочної залози у виборі та результативності неоад'ювантної системної терапії, а також визначити прогностичне значення цих параметрів у контексті хірургічної тактики та контролю регіонарного процесу.

#### Об'єкт і методи дослідження.

Дослідження виконано відповідно до вимог Гельсінської декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», комісії з питань біоетики ДДМУ та після отримання письмової інформованої згоди від усіх пацієнток.

У дослідженні брало участь 66 жінок із первинним раком молочної залози, які проходили лікування у спеціалізованому онкологічному центрі. Критеріями включення були: жіноча стать; морфологічна (гістологічна, імуногістохімічна) верифікація діагнозу РМЗ; проведення неоад'ювантної системної (хіміо- та/або таргетної) терапії; наявність міченого лімфатичного вузла (кліпу) після первинної діагностики. Критерії виключення – відсутність письмової інформованої згоди; супутні захворювання в стадії декомпенсації; відсутність повних клінічних або морфологічних даних.

Ультразвукове дослідження (УЗД) молочних залоз та пахової області виконувалося на апараті «SONOLINE Elegra» («Siemens»).

Рентгенологічне дослідження в краніокаудальній і боковій проекціях проводили на мамографічній установці «MAMMODIAGNOST US» («Philips»).

Рівень експресії маркера проліферативної активності Ki-67 визначали в імуногістохімічній реакції з антитілами до Ki-67 з використанням іммуногістохімічного Ventana BenchMark ULTRA.

Патоморфологічне дослідження проводили згідно з рекомендаціями Американського товариства клінічної онкології / Коледжу американських патологів з оцінкою гістологічного типу пухлини; ступеню диференціації; наявності інвазивного та/або *in situ* компонента; ступеню ураження лімфатичних вузлів (мікрометастази, макрометастази, ізольовані пухлинні клітини). Для морфологічних класифікацій використано 5-те видання WHO classification of tumors of the breast (2019) [12].

Статистичний аналіз проводили з використанням пакету програм STATISTICA v.6.1 (StatSoft, США) (ліцензійний номер AGAR 909 E415822FA). Для кількісних змінних розраховували медіану та інтерквартильний розмах (interquartile range, IQR). Перевірку нормальності здійснювали за критерієм Шапіро-Уїлка. Для порівняння груп застосовували непараметричний критерій Манна-Уїтні (U). Взаємозв'язок між ознаками оцінювали за коефіцієнтом кореляції Спірмена (r). Статистично значимим вважали рівень  $p < 0,05$  [13].

#### Результати дослідження та їх обговорення.

До початку терапії було здійснено оцінку клінічних, антропометричних та інструментальних показників у всіх 66 пацієнток. Медіанний вік становив 55 років (IQR 48-63), що узгоджується з типовими демографічними характеристиками жінок із раком молочної залози. Медіана індексу маси тіла дорівнювала 27,0 кг/м<sup>2</sup> (IQR 25-30), що свідчить про переважання осіб із надмірною масою тіла – фактором, який може суттєво впливати на чутливість до протипухлинної терапії.

Ультразвукові розміри первинного осередку свідчили про переважання пухлин середнього розміру з медіаною довжини 25 мм (IQR 20,5-28) та ширини 19 мм (IQR 15-26,5). У 13 пацієнток (19,7%) виявлено другий пухлинний осередок: медіана довжини ос-

танняго дорівнювала 12 мм (IQR 11-23,5), ширини – 8 мм (IQR 7–17).

За даними КТ/МРТ з контрастуванням, середній максимальний розмір ураження становив 25 мм (IQR 22-29). Проте в окремих випадках фіксувалися значно більші пухлини – до 60 мм, що свідчить про гетерогенність вибірки та можливі варіанти агресивного перебігу. В цілому, КТ/МРТ порівняно з ультразвуковою методикою демонструвало дещо більші розміри ураження, що може бути пов'язано з кращою візуалізацією меж пухлини, виявленням мультифокальних компонентів, а також меншим впливом компресії тканин порівняно з УЗД.

За результатами трепан-біопсії, у переважній більшості пацієнток (57/66, 86,4%) виявлено інвазивну карциному, що є типовим для популяції хворих на РМЗ, яким призначають неоад'ювантну терапію. Протоковий тип новоутворення був діагностований у 10,6% випадків, солідна та нейроендокринна карцинома – у 1,5% кожна.

Медіанний максимальний розмір регіонарних ЛВ загалом відповідав помірно збільшеним вузлам, характерним для N1-категорії, і за даними ультразвукового дослідження становив 14,0 мм (IQR 11,25-18,0) для першого та 11,0 мм (IQR 8,0-15,75) – другого виміру.

У процесі мамографічного дослідження мікрокальцинати виявлялися у 19,7%, макрокальцинати – у 6,1% пацієнток, що свідчить про переважання інвазивних форм без значного компоненту DCIS.

Як свідчать результати КТ/МРТ, в досліджуваній когорті спостерігалася значна варіабельність кількості візуалізованих ЛВ. Найчастіше (39 епізодів/ 59,1%) спостерігалася відсутність залучення лімфатичних вузлів у патологічний процес. У 8 пацієнток (12,1%) виявлено від 1 до 3 збільшених ЛВ, тоді як ураження 4-9 – у 19 випадках (28,8%). Загалом такі дані свідчать про переважання легкого та помірного ступеня лімфатичного ураження.

В усіх пацієнток проведено процедуру трепан-біопсії/тонкоголкової аспіраційної біопсії (ТБ/ТАБ) регіонарних лімфатичних вузлів. Медіана кількості верифікованих ЛВ становила 1 (IQR 1-1), середнє значення –  $1,38 \pm 0,89$ ; у поодиноких випадках їх максимальна кількість досягала 5. За результатами ТБ/ТАБ, найчастіше виявлялася аденокарцинома (40,9%) та солідна карцинома (34,8%). Низькодиференційована карцинома спостерігалася у 10,6% пацієнток, тоді як скірозний та аденогенний типи були виявлені рідше (по 4,5% кожен). Метатипічна карцинома встановлена у 1,5% випадків.

У більшості пацієнток був маркований один лімфатичний вузол (83,3%) та одна пухлина (87,9%). Медіана кількості маркованих структур складала 1 (IQR 1-1) як для лімфовузлів, так і для пухлин. Максимальна кількість маркованих ЛВ становила 2, тоді як маркованих пухлин досягала 3.

У межах дослідження для всіх 66 пацієнток було проведено стандартизований імуногістохімічний аналіз (ER, PR, HER2/neu, Ki-67) із подальшою класифікацією молекулярних підтипів відповідно до рекомендацій St. Gallen International Expert Consensus.

Позитивна експресія естрогенових рецепторів (ER) була зафіксована у 52,9% зразків. ER-негативними виявилися 42,6%, а 4,4% пухлин мали низьку (в

межах 1-9%) експресію естрогенових рецепторів. Медіана ER становила 47% (IQR 0–91%), що демонструє бімодальність розподілу між групами гормональних рецептор-негативних пухлини і високо-ER-позитивних гормонозалежних форм естрогенових рецепторів.

Прогестеронові рецептори (PR) виявилися негативними у 50%, позитивними – у 47% пухлин, а 3% новоутворень мали низьку експресію. Медіана PR складала 37% (IQR 0–91%).

Статус HER2 3+ за IHC виявлено у 23,5% пацієнток. HER2 2+ зустрічався у 17,6%, з яких 5 зразків були FISH-позитивними та 3 – FISH-негативними; HER2 0 та 1+ встановлено у 39,7% та 19,1% випадків відповідно. Загальна частка HER2-позитивних пухлин (IHC 3+ або 2+/FISH+) становила 30,9%.

Медіана Ki-67 становила 29% (IQR 22-42%) з мінімальним показником 10% та максимальним – 70%. Висока проліферативна активність (>30%) була визначена у 53% пухлин.

Аналіз молекулярного профілю 66 пухлин показав переважання люмінального В підтипу (53,0%), який характеризується високою проліферативною активністю. Другим за частотою підтипом був HER2-позитивний рак (21,2%), а трипл-негативний РМЗ (ТНРМЗ) становив 18,2%; найменше представленим був люмінальний А підтип (7,6%), що є очікуваним для когорти, де домінує потреба в інтенсивному системному лікуванні.

Загалом структура молекулярних підтипів у вибірці свідчить про переважання біологічно агресивних форм раку молочної залози, що корелює з клінічними характеристиками пацієнток та стандартами відбору на неоад'ювантну терапію.

Аналіз проліферативної активності (Ki-67) та її взаємозв'язку з молекулярними підтипами і лікувальною тактикою продемонстрував, що рівень проліферації біомаркера статистично значуще відрізнявся між чотирма молекулярними підтипами раку молочної залози (критерій Kruskal-Wallis,  $p < 0.0001$ ), що узгоджується з ustalеними біологічними характеристиками цих груп. Найнижчі показники Ki-67 спостерігались у підтипу Luminal A (медіана 17%), що повністю відповідає його біології як гормонозалежної, низькопроліферативної та клінічно сприятливої пухлини. Новоутворення Luminal B (медіана 30%) продемонстрували очікувано вищу проліферативну активність, що є одним із критеріїв їх віднесення до цього підтипу за рекомендаціями St. Gallen. Підтипи HER2+ і ТНРМЗ показали найвищі значення Ki-67 (медіана 32% і 42% відповідно), що підтверджує їх агресивний фенотип, швидкий темп клітинного росту та високу ймовірність відповіді на інтенсивну системну хіміотерапію (рис. 1).

Dunn post-hoc аналіз (Dunn test із корекцією на множинні порівняння) показав, що трипл-негативний, HER2+ та Luminal B підтипи мали достовірно вищі показники Ki-67 порівняно з Luminal A ( $p < 0,05$ ), тоді як різниця між ТНРМЗ та HER2+, а також між Luminal B та HER2+ була статистично незначущою.

Кореляційний аналіз продемонстрував, що Ki-67 не має значущого зв'язку з кількістю курсів НАСТ, оскільки у клінічній практиці тривалість неоад'ювантної хіміотерапії визначається стандартизованими протоколами і навіть для низькопроліферативних

пухлин призначають повні схеми лікування за наявності відповідних клінічних показань.

При проведенні кореляційного аналізу виявлено помірний позитивний зв'язок між Ki-67 та кількістю курсів таргетної терапії ТТ ( $r=0.41$ ,  $p<0,01$ ) (рис. 2).

Проте тест Kruskal–Wallis не зафіксував статистично значущих відмінностей Ki-67 між групами з різною кількістю курсів ТТ ( $N=3.91$ ,  $p=0,418$ ), а подальший Dunn post-hoc аналіз із корекцією Бонферроні також не продемонстрував значущих міжгрупових відмінностей. Це свідчить про те, що кількість курсів таргетної терапії визначається передусім HER2-статусом, а не рівнем Ki-67, який хоча й асоціюється з HER2-позитивністю, але сам по собі не є критерієм інтенсифікації таргетного лікування.

Рак молочної залози залишається провідною онкологічною патологією серед жінок у світі, характеризується значною клінічною та біологічною гетерогенністю. Важливими вихідними характеристиками пацієнток, що впливають на прогноз і відповідь на лікування, є вік, менопаузальний статус та антропометричні показники. Як у нашому, так і у більшості сучасних когортних досліджень переважають жінки в постменопаузі з надмірною масою тіла або ожирінням, що асоціюється з вищим ризиком розвитку РМЗ, гіршою відповіддю на системну терапію й меншою частотою повної патоморфологічної відповіді (pCR), а відтак впливає на інтерпретацію ефективності хірургічних та неоад'ювантних підходів.

Передопераційна оцінка первинної пухлини та стану лімфатичних вузлів ґрунтується на поєднанні ультразвукової діагностики та томографічних методів. Попри загальну відповідність даних між цими методами, наявні дослідження підкреслюють значну індивідуальну варіабельність розмірів пухлини й дискордантність у визначенні її меж [14, 15]. Така невідповідність найбільш характерна для пацієнток із неоднорідною структурою молочної залози, після неоад'ювантної терапії або за наявності інвазивних форм раку, що підкреслює потребу у мультимодальному підході до передопераційного стадіювання.

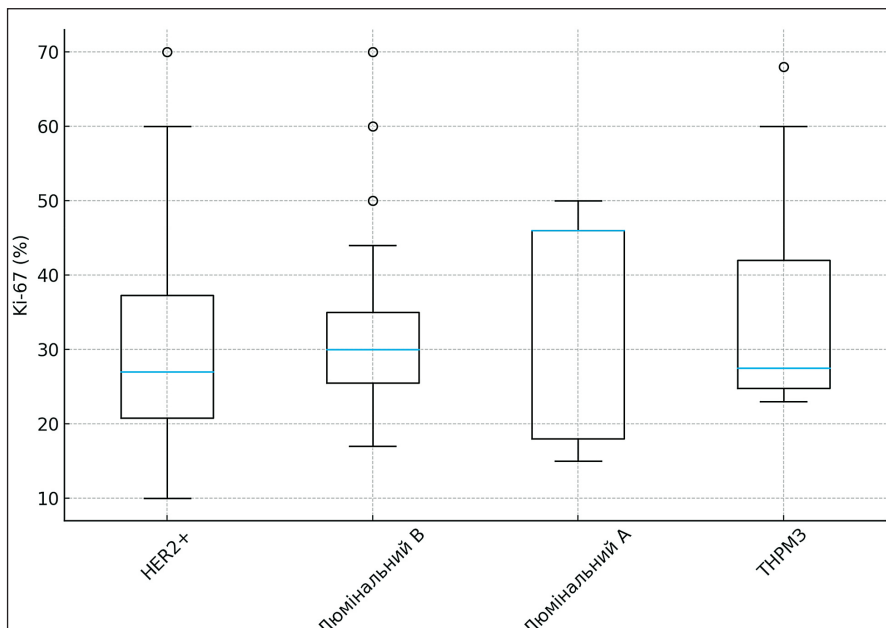


Рисунок 1 – Рівень проліферативної активності (Ki-67, %) та його взаємозв'язок з молекулярними підтипами раку молочної залози.

Мультифокальність та мультицентричність РМЗ – важливі прогностичні характеристики, що трапляються у 10-30% випадків за даними літератури, частіше – у молодших пацієнток та при агресивних біологічних підтипах. У досліджуваній когорті їх частота становила близько 20%, що відповідає світовим даним і впливає на хірургічну тактику, зокрема на вибір типу операції та на підходи до оцінки резидуального пухлинного навантаження після неоад'ювантної терапії [16, 17].

Оцінка стану регіонарних лімфатичних вузлів залишається ключовою складовою стадіювання РМЗ. Відсутність масивного лімфатичного ураження (N2–N3) у проаналізованих випадках відповідає структурі пацієнток, відібраних для органозберігаючих підходів або комбінованої аксиллярної стратегії. Сучасні рекомендації ESMO, NCCN та St. Gallen [18, 19] дедалі

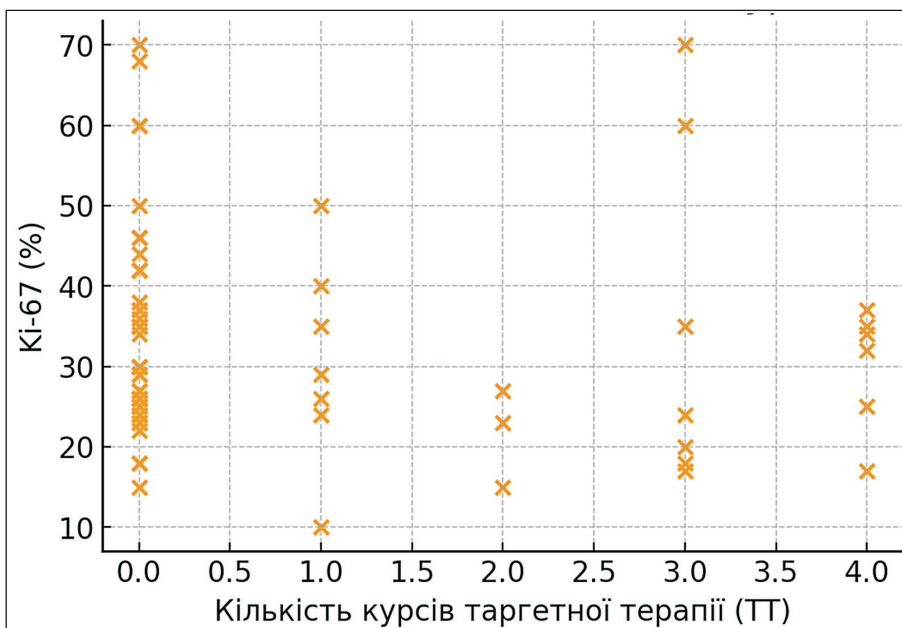


Рисунок 2 – Залежність проліферативної активності (Ki-67, %) від кількості курсів таргетної терапії.

частіше підкреслюють доцільність мінімізації обсягу хірургічного втручання в пахвовій ділянці, особливо після неoad'ювантної терапії, якщо можливо забезпечити точність стадіювання.

Висока технічна відтворюваність методики з маркуванням переважно одного вузла та однієї первинної пухлини узгоджується з даними інших дослідників щодо точкової таргетизації патологічних структур [20] і забезпечує точність визначення резидуального пухлинного навантаження, дозволяючи уникнути надмірної лімфодисекції.

Молекулярна структура вибірки характеризувалася домінуванням люмінального В підтипу (53%), що повністю відповідає профілю пацієток, направлених на неoad'ювантну протипухлинну терапію. Для цього підтипу притаманна знижена гормоночутливість у поєднанні з підвищеною проліферативною активністю, що обумовлює його більш агресивний клінічний перебіг та чутливість до хімотерапевтичних режимів [21]. У сучасних дослідженнях саме люмінальний В формується як найбільш численна категорія серед тих, хто отримує неoad'ювантну протипухлинну терапію, що підтверджує валідність структури досліджуваної когорти.

Показовою є збільшена частка HER2-позитивних пухлин (21,2%), що перевищує середні епідеміологічні дані (10-15%). Це пояснюється цілеспрямованим направленням пацієток із HER2-позитивним РМЗ на неoad'ювантну терапію, адже саме в цьому режимі таргетні препарати (трастузумаб, пертузумаб) демонструють максимальну ефективність та значну частоту рСР [22]. Вибірка таким чином відображає клінічну практику, де агресивні біологічні форми переважають серед пацієток, яким планується передопераційна системна терапія.

Збільшена частота трипл-негативного підтипу (18,2%) також закономірна, оскільки у популяції вона зазвичай становить 10-12%. ТНРМЗ вирізняється надзвичайно високою проліферативною активністю, швидким прогресуванням та чутливістю до антрациклін-платинових та таксанвмісних режимів [23]. Висока частка трипл-негативного РМЗ у вибірці відображає характерну тенденцію: саме цей підтип частіше за інші є показанням для неoad'ювантної терапії з метою досягнення рСР, що корелює з поліпшенням довгострокового прогнозу.

Низька представленість люмінального А підтипу (7,6%) є очікуваною, оскільки класичний Luminal A РМЗ характеризується хорошою відповіддю на гормонотерапію, низькою проліферативною активністю та обмеженою потребою в неoad'ювантній терапії [24]. У міжнародних рекомендаціях (NCCN, ESMO) [18] пацієтки з цим підтипом рідко розглядаються як кандидати для передопераційної хімотерапії, що підтверджує логічність його нечисленності в досліджуваній когорти.

Проліферативний індекс Ki-67 демонструє очікувані відмінності між підтипами та чітко розмежує біологічно сприятливі та агресивні форми раку.

Отримані результати свідчать, що Ki-67 є потужним дискримінатором між низько- та високопроліферативними пухлинами, має прогностичне значення та впливає на рішення щодо вибору тактики лікування. Так, високі значення Ki-67 у HER2-позитивних та трипл-негативних пухлинах узгоджуються з їх клініко-біологічним профілем і обґрунтовують потребу в інтенсивних терапевтичних стратегіях. Водночас тривалість неoad'ювантної протипухлинної терапії не залежала від рівня Ki-67, що відповідає сучасній клінічній парадигмі: рішення щодо обсягів і тривалості лікування ґрунтується на стандартизованих протоколах, а не на окремих біомаркерах [25].

#### Висновки.

1. Аналіз клінічних та інструментальних даних пацієток до лікування демонструє, що вибірка є репрезентативною для типового контингенту хворих на інвазивний рак молочної залози, яким призначається неoad'ювантна терапія з подальшим виконанням таргетної біопсії та лімфаденектомії.

2. Найчастішими морфологічними варіантами раку молочної залози в дослідженій когорти є тубулярна карцинома та інвазивна карцинома неспецифічного типу, які разом складають понад 60% випадків.

3. Значна частка HER2+ та трипл-негативного РМЗ (21,2% і 18,2% відповідно) створює підґрунтя для прогнозованої високої частоти повної патоморфологічної відповіді за умов стандартизованого лікування.

4. Ki-67 є потужним дискримінатором між низькопроліферативними та високопроліферативними пухлинами, має прогностичне значення та впливає на рішення щодо вибору тактики лікування.

5. HER2+ та ТНРМЗ підтипи мають найвищу проліферативну активність (медіана Ki-67 32% і 42% відповідно), що відповідає їх клініко-біологічному профілю та підтверджує високу ймовірність відповіді на інтенсивну системну хімотерапію.

6. Ki-67 не впливає на тривалість НАСТ, оскільки рішення про її обсяг базується на клінічних стандартах та стадії захворювання.

7. Кількість курсів таргетної терапії визначається HER2-статусом, а не рівнем Ki-67, хоча між ними існує певна кореляція.

#### Перспективи подальших досліджень.

Перспективним напрямом є впровадження вибірки з домінуванням біологічно агресивних пухлин, при цьому логічно пояснюють підвищену частку пацієток із високим Ki-67, що відповідає практиці включення таких випадків до програм неoad'ювантного лікування, що є корисним для оптимізації лікування раку молочної залози.

## References / Література

1. Corti C, Batra-Sharma H, Kelsten M, Shatsky RA, Garrido-Castro AC, Gradishar WJ. Systemic Therapy in Breast Cancer. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2024;44(3):e432442.
2. Zaborowski AM, Wong SM. Neoadjuvant systemic therapy for breast cancer. Br J Surg. 2023;110(7):765-72.
3. Kodali A, Gadi VK. Preoperative Systemic Therapy for Breast Cancer. Surg Clin North Am. 2023;103(1):201-17.
4. Incoronato M, Grimaldi AM, Cavaliere C, Inglese M, Mirabelli P, Monti S, et al. Relationship between functional imaging and immunohistochemical markers and prediction of breast cancer subtype: a PET/MRI study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45(10):1680-93.
5. Hotko YS, Stryzhak D, Zhero SV, Ilnatko VY. Changes in morphological and immunohistochemical parameters of tumors during neoadjuvant hormone therapy in postmenopausal patients with luminal type of breast cancer. Wiad Lek. 2025;78(4):710-6.

6. Johnson KS, Conant EF, Soo MS. Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Review for Breast Radiologists. *J Breast Imaging*. 2021;3(1):12-24.
7. Carvalho E, Canberk S, Schmitt F, Vale N. Molecular Subtypes and Mechanisms of Breast Cancer: Precision Medicine Approaches for Targeted Therapies. *Cancers (Basel)*. 2025;17(7):1102.
8. Masood S. Breast cancer subtypes: morphologic and biologic characterization. *Womens Health (Lond)*. 2016;12(1):103-19.
9. Hu X, Chen W, Li F, Ren P, Wu H, Zhang C, et al. Expression changes of ER, PR, HER2, and Ki-67 in primary and metastatic breast cancer and its clinical significance. *Front Oncol*. 2023;13:1053125.
10. Sun H, Sahin AA, Ding Q. Updates on utility of immunohistochemistry in diagnosis of metastatic breast cancer. *Hum Pathol*. 2025;162:105821.
11. Hirnas N, Holtschmidt J, Loibl S. Shifting the Paradigm: The Transformative Role of Neoadjuvant Therapy in Early Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2024;16(18):3236.
12. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*. 2020;77(2):181-5.
13. Ivanchuk MA, Malyk IV, Knihnitska TV, Lukashiv TO. Statystychnyy analiz vidnosnykh velychyn u medytsyni. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiya*. 2019;4(70):109-14. [in Ukrainian].
14. Yuan Y, Xu M, Ren Y, He L, Chen J, Sun L. Clinical Value of Contrast-Enhanced Ultrasound in Breast Cancer Diagnosis. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022:2017026.
15. Lothar D, Robert M, Elwood E, Smith S, Tunariu N, Johnston SRD, et al. Imaging in metastatic breast cancer, CT, PET/CT, MRI, WB-DWI, CCA: review and new perspectives. *Cancer Imaging*. 2023;23(1):53.
16. Salgado R, Aftimos P, Sotiriou C, Desmedt C. Evolving paradigms in multifocal breast cancer. *Semin Cancer Biol*. 2015;31:111-8.
17. Tong Y, Sun F, Zhang C, Yang S, Yu Z, Zhao Y. Multifocal/multicentric breast cancer: Does each focus matter? *Cancer Med*. 2023;12(7):8815-24.
18. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2024;35(2):159-82.
19. Ditsch N, Gnant M, Thomssen C, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2025 Summary of Key Messages on Therapy in Early Breast Cancer from the 2025 St. Gallen International Breast Cancer Conference. *Breast Care (Basel)*. 2025. DOI: [10.1159/000546080](https://doi.org/10.1159/000546080).
20. Kravchun TA, Samusyeva AA, Zaychuk VV. Markuvannya yak metod rutynnoho kontrolyu vidpovidi pukhlyny na terapiyu. *Praktychna onkologiya*. 2021;4(1):45-51. [in Ukrainian].
21. Sirico M, Virga A, Conte B, Urbini M, Ulivi P, Gianni C, et al. Neoadjuvant therapy for luminal breast tumors: State of the art, challenges and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023;181:103900.
22. Takada M, Toi M. Neoadjuvant treatment for HER2-positive breast cancer. *Chin Clin Oncol*. 2020;9(3):32.
23. van den Ende NS, Nguyen AH, Jager A, Kok M, Debets R, van Deurzen CHM. Triple-Negative Breast Cancer and Predictive Markers of Response to Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2969.
24. Yüksel C, Aksel B, Doğan L. Luminal A Breast Cancer: How Feasible is Omitting Axillary Dissection Without Neoadjuvant Therapy. *Breast J*. 2022;2022:8284814.
25. Toli MA, Liu X, Massa D, Lando S, Boman C, Tsiknakis N, et al. Prognostic significance of tumor Ki-67 dynamics during neoadjuvant treatment in patients with breast cancer: a population-based cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2025;58:101432.

## МОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ І МОЛЕКУЛЯРНИЙ ПРОФІЛЬ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ: РОЛЬ У ВИБОРІ І РЕЗУЛЬТАТИВНОСТІ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Романуха К. Г., Завізіон В. Ф.

**Резюме.** Незважаючи на достатню кількість досліджень, що висвітлюють окремі аспекти морфології, імуногістохімічного профілю та молекулярних підтипів раку молочної залози, питання комплексної оцінки їх впливу на тактику призначення неоад'ювантної системної терапії потребує подальшого вивчення, особливо в реальних клінічних умовах. Метою дослідження було комплексна оцінка ролі морфологічних характеристик, імуногістохімічних показників та молекулярного профілю раку молочної залози у виборі та результативності неоад'ювантної системної терапії, а також визначення прогностичного значення цих параметрів у контексті хірургічної тактики та контролю регіонарного процесу. У дослідженні брало участь 66 жінок із первинним раком молочної залози, які проходили лікування у спеціалізованому онкологічному центрі. До дослідження залучено жінок у яких відповідний діагноз було верифіковано морфологічно (гістологічно та імуногістохімічно), проводилася неоад'ювантна системна (хіміо- та/або таргетна) терапія та був наявний мічений лімфатичний вузол (кліп) після первинної діагностики.

Показано та обґрунтовано, що найчастішими морфологічними варіантами раку молочної залози в дослідженій когорті є тубулярна карцинома та інвазивна карцинома неспецифічного типу, які разом складають понад 60% випадків. Також значна частка HER2+ та трипл-негативного РМЗ (21,2% і 18,2% відповідно) створює підґрунтя для прогнозованої високої частоти повної патоморфологічної відповіді за умов стандартизованого лікування. Отже, Ki-67 є потужним дискримінатором між низькопроліферативними та високопроліферативними пухлинами, має прогностичне значення та впливає на рішення щодо вибору тактики лікування. В свою чергу HER2+ та ТНРМЗ підтипи мають найвищу проліферативну активність (медіана Ki-67 32% і 42% відповідно), що відповідає їх клініко-біологічному профілю та підтверджує високу ймовірність відповіді на інтенсивну системну хіміотерапію.

**Ключові слова:** рак молочної залози, морфологічна характеристика пухлин, імуногістохімічний аналіз, Ki-67, тактика лікування.

## MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS AND MOLECULAR PROFILE OF BREAST CANCER: ROLE IN THE CHOICE AND EFFECTIVENESS OF NEOADJUVANT SYSTEMIC THERAPY AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE

Romanukha K. H., Zavizion V. F.

**Abstract.** Despite a substantial body of studies addressing individual aspects of morphology, immunohistochemical profiles, and molecular subtypes of breast cancer, the issue of a comprehensive assessment of their impact on decision-making regarding neoadjuvant systemic therapy remains insufficiently explored, particularly in real-world clinical practice. The aim of the study was a comprehensive assessment of the role of morphological characteristics, immunohistochemical indicators and molecular profile of breast cancer in the selection and effectiveness of

neoadjuvant systemic therapy, as well as determining the prognostic value of these parameters in the context of surgical tactics and control of the regional process. The study included 66 women with primary breast cancer who were treated at a specialized oncology center. Women were enrolled if the diagnosis had been morphologically verified (histologically and immunohistochemically), neoadjuvant systemic therapy (chemotherapy and/or targeted therapy) had been administered, and a marked lymph node (clip) was present following the initial diagnosis.

It is shown and substantiated that the most frequent morphological variants of breast cancer in the studied cohort are tubular carcinoma and invasive carcinoma of a non-specific type, which together account for more than 60% of cases. Also, a significant proportion of HER2+ and triple-negative breast cancer (21.2% and 18.2%, respectively) creates the basis for the predicted high frequency of complete pathomorphological response under standardized treatment conditions. Thus, Ki-67 is a powerful discriminator between low-proliferative and high-proliferative tumors, has prognostic value and influences decisions on the choice of treatment tactics. In turn, HER2+ and TNBC subtypes have the highest proliferative activity (median Ki-67 32% and 42%, respectively), which is consistent with their clinicobiological profile and confirms the high probability of response to intensive systemic chemotherapy.

**Key words:** breast cancer, morphological characteristics of tumors, immunohistochemical analysis, Ki-67, treatment tactics.

### ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та його внесок до статті:

Romanukha K. H: <https://orcid.org/0000-0003-4420-3988><sup>ABCD</sup>

Zavizion V. F.: <https://orcid.org/0000-0001-9038-6696><sup>ABCDEF</sup>

### Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

---

### Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Romanukha Kateryna Hryhorivna / Романуха Катерина Григорівна

Dnipro State Medical University / Дніпровський державний медичний університет

Ukraine, 49044, Dnipro, 9 Volodymyra Vernadskoho str. / Адреса: Україна, 49044, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського 9

Tel.: +380974254531 / Тел.: +380974254531

E-mail: [shynkarenkokateryna@gmail.com](mailto:shynkarenkokateryna@gmail.com)

---

**A** – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

*Received 29.07.2025 / Стаття надійшла 29.07.2025 року*  
*Accepted 12.11.2025 / Стаття прийнята до друку 12.11.2025 року*