

## РЕМОДЕЛЮВАННЯ АРХІТЕКТОНІКИ КОЛАГЕНВМІСНИХ СПОЛУЧНОТКАНИННИХ ВОЛОКОН МЕТАСТАТИЧНОГО РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Л.А. НАЛЄСКИНА, Н.Ю. ЛУК'ЯНОВА, Т.В. ЗАДВОРНИЙ,  
Л.М. КУНСЬКА, О.М. МУШІЙ, В.Ф. ЧЕХУН

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України,  
вул. Васильківська, 45, Київ, 03022, Україна

E-mail: Naleskina@ukr.net, nataluk10@gmail.com, tito132007@ukr.net, luba110@ukr.net,  
sashamushy1@gmail.com, chekhun@onconet.kiev.ua

*Проведено морфологічне дослідження, спрямоване на визначення ролі фібрилярної організації колагенвмісної сполучної тканини раку передміхурової залози у пухлинній прогресії, зокрема метастазуванні у кісткову тканину. Використано гістологічний матеріал 55 пацієнтів із ступенем злоякісності раку передміхурової залози 6–9 балів за шкалою Глісона без пухлинної прогресії та метастазами у кістки. Особливості архітектоніки колагенвмісної сполучної тканини новоутворень визначали при застосуванні методу Ван-Гізона. Встановлено, що наслідком ремоделювання колагенвмісної сполучної тканини навколо епітеліальних пухлинних структур з агресивним раком передміхурової залози (8–9 балів за Глісоном) є збільшення відсотку розтягнутих та вирівняних колагенових фібрил порівняно з вигнутими; для прилеглої та оточуючої стромі характерне збільшення загальної площі колагенвмісних волокон, виражені ознаки десмоплазії, компактизація їх розташування, зростання ширини, вирівнювання, подовження. Отримані дані свідчать про те, що ремоделювання колагенвмісного сполучнотканинного компоненту раку передміхурової залози обумовлює безперешкодну міграцію та інвазію пухлинних клітин, зокрема тих, які експресують білки ремоделювання кісткової тканини.*

**Ключові слова:** рак передміхурової залози, міграція, інвазія пухлинних клітин, архітектоніка колагенвмісної сполучної тканини, строма пухлини, метастатична прогресія.

**Вступ.** Останнім часом багатьма дослідниками визнано важливість біологічних функцій мікрооточення пухлини, де не лише клітинні компоненти є джерелом цінної інформації, але й архітектоніка стромы, перш за все колагенових волокон (Zundera et al, 2020). Вже накопичено докази, які підкреслюють роль кола-

генів у ініціації пухлинного росту, а також те, що надмірна їх експресія сприяє проліферації пухлинних клітин, адгезії, інвазії, ангиогенезу та метастатичній прогресії (Zhang et al, 2022). Крім того, показано, що із зростанням пухлини з'являється тенденція до зміни структурної організації сполучнотканинних колагенових волокон, і це може бути використано як релевантний маркер у діагностиці та прогнозі перебігу пухлинного процесу (Necula et al, 2022; Guillaumin et al, 2022; Xi et al, 2021; Angel and Zambrzycki, 2022).

Поряд із зазначеним вважають, що асоційований з пухлиною колаген може виконувати важливі імуномодулюючі функції в мікрооточенні пухлини, а також те, що висока щільність колагену у пухлинах часто корелює з поганим прогнозом (Rømer et al, 2021).

Все більше дослідників підтверджують думку про те, що колаген перетворився з захисного бар'єру щодо розвитку новоутворення на фактор, який сприяє генералізації пухлинного процесу, а також, що колагенові структури впливають на ремоделювання сполучної тканини разом із прогресуванням раку (Fang et al, 2014; Song et al, 2022).

За даними літератури, колагени, які є основним компонентом реактивної стромы, систематично змінюються, у тому числі кількісно, і здатні відображати перебіг раку передміхурової залози. У той же час ці зміни не завжди можна розпізнати через відсутність адекватних методів протеоміки щодо визначення структури колагену (Angel et al, 2020). Для характеристики колагенових волокон, особливо при застосуванні сучасних методів вимірювання їх морфометричних та оптичних параметрів, ви-

користують такі критерії як довжина, ширина, орієнтація, щільність, прямолінійність та вирівнювання (Bodelon et al, 2021).

В останні роки поширюється методичний підхід щодо визначення прогнозу раку різного генезу за архітектонікою колагенових фібрил, що оточують паренхіматозні епітеліальні структури пухлин, заснований на 3-х візуальних ознаках (TACS1-3): вигнутість, розтягнення, вирівнювання (Provenzano et al, 2006). Нещодавно кількість таких критеріїв при застосуванні спеціальних методів дослідження зросла до 8 (TACS1-8) (Xi et al, 2021).

Виходячи із зазначеного, мета проведеного морфологічного дослідження полягала у визначенні ролі фібрилярної організації колагенвмісної сполучної тканини раку передміхурової залози у пухлинній прогресії, зокрема метастазуванні у кісткову тканину.

**Матеріали і методи.** Робота базується на аналізі 55 гістологічних зразків раку передміхурової залози, які були отримані у пацієнтів без метастатичної прогресії та з метастазами у кістки. Ступінь злоякісності пухлин становив 6–9 балів за шкалою Глісона. Особливості архітектоніки колагенвмісної сполучної тканини новоутворень визначали на препаратах товщиною 5 мкм, виготовлених після застосування алгоритму загальновідомої класичної техніки обробки гістологічного матеріалу, які зафарбовували за Ван-Гізоном з використанням фарбників «Van Gieson Trichrome ACC. Weigert» (DiaPath, Italy), згідно рекомендацій виробника.

Оцінка структурної організації колагенвмісної сполучної тканини здійснювалась у 6 групах пухлин, сформованих на підставі даних спостереження перебігу раку передміхурової залози (3–5 років) та ступеня злоякісності новоутворень за Глісоном:

- 1 група – без метастазів у кістки (Глісон 8–9);
- 2 група – метастази у кістки (Глісон 8–9);
- 3 група – без метастазів у кістки (Глісон 7);
- 4 група – метастази у кістки (Глісон 7);
- 5 група – без метастазів у кістки (Глісон 6);
- 6 група – метастази у регіонарні лімфатичні вузли.

За морфологічною картиною зразки раку передміхурової залози у своїй більшості містили ознаки ацинарної аденокарциноми, а також

протокового раку з кістозно-папілярними та солідними структурами.

Крім того, проведено зіставлення особливостей організації колагенвмісної сполучної тканини у зразках раку передміхурової залози та доброякісних новоутворень.

При аналізі архітектоніки колагенвмісної сполучної тканини раку передміхурової залози зосереджувались на характеристичі колагенвмісних фібрил, що оточують паренхіматозні епітеліальні структури пухлин (вигнуті, розтягнуті, вирівняні), а також на особливостях архітектоніки сполучної тканини, що становить основний стромальний остов новоутворення. Методика підрахунку кількості оточуючих паренхіматозні структури колагенвмісних сполучнотканинних фібрил у пухлинах полягала у визначенні загальної кількості залозевих структур з різною архітектонікою оточуючих їх фібрил у 100 полях зору мікроскопу MPI-1 (Польща) при збільшенні  $\times 200$  з подальшим розрахунком відсотку певної за архітектонікою волокнистої структури до загальної кількості підрахованих. Для зручності сприйняття отримані результати округлювали. Статистичну обробку цифрових даних проведено із використанням t-критерію Ст'юдента.

**Результати та їх обговорення.** Дослідження архітектоніки колагенвмісних волокон сполучнотканинного компоненту раку передміхурової залози мали порівняльний характер і визначені особливості цих структур у досліджених групах пухлин оцінювались по відношенню до ступеня злоякісності новоутворень за Глісоном (Gleason and Mellinger, 1966). Слід зазначити, що в основу визначення шкали злоякісності за Глісоном, з одного боку, покладено ступінь анаплазії пухлинних клітин, особливо ядер (поліморфізм, зміна ядерно-цитоплазматичного співвідношення у бік ядра, збільшення величини та кількості ядерець, гіперхроматоз, нерівномірний розподіл глибок хроматину), з іншого, – анаплазія утворених клітинами недостатньо сформованих залозевих структур (деформованих, злитих, з відсутністю просвітів, наявність крибріформних структур з інтралюмінальними некрозами). На підставі цього було визначено індекс Глісона у 2-х ділянках кожної пухлини за 5 бальною шкалою з сумарною кількістю балів у новоутворенні від 6 до 9.

Аналіз колагенових фібрил у 1-й групі гістологічних зразків раку передміхурової залози без метастазів, тобто коли ріст пухлини носив локальний характер, але ступінь злякисності за Глісоном становив 8–9 балів, дозволив візуалізувати наступну організацію цих структур. Колагенові фібрили, що оточують різні за розміром епітеліальні структури досліджених пухлин, лише в окремих невеликих ацинусах були розцінені як вигнуті (10–20 %, із середнім значенням –  $15 \pm 3,5$  %), а у більшості пухлин, особливо з кістозно-папілярним компонентом, – як розтягнуті колагенові фібрили – від 30 до 50 % (середнє –  $35 \pm 4,2$  %) та вирівняні – від 45 до 55 % (середнє –  $50 \pm 3,8$  %) (рис. 1, а, б).

Забарвлення фібрил навколо епітеліальних структур досить інтенсивне. За товщиною у сопочкових утвореннях папілярного компоненту пухлин вони досить тонкі, тоді як товстіші й щільніші спостерігаються у ділянках з ацинарним ростом. Групою дослідників при використанні лазерної технології на гістологічному матеріалі раку передміхурової залози також показано зміну архітекtonіки колагенових волокон навколо ацинусів паренхіми, а при аналізі орієнтації колагенових волокон вони виявились більш вирівняними при вищих ступенях злякисності і корелювали з прогностичними групами, до складу яких входять 4 та 5 балів за Глісоном (Garcia et al, 2018).

Слід зазначити, що останнім часом, згідно пропозицій Міжнародного товариства урологічних патологів з урахуванням змін та доповнень (2014 р.), прийнятих в останній редакції ВООЗ у 2016 р., рекомендовано оцінювати ступінь злякисності раку передміхурової залози за Глісоном за прогностичними групами від 1 до 5 (grade groups), оскільки при вищих сумарних балах диференціювання пухлин, зокрема 7 балів, прогноз більш несприятливий у групі 4 + 3 бали (3 клас), ніж 3 + 4 бали (2 клас). Морфологічною аргументацією вірогідності цього факту є наявність у новоутвореннях великої кількості низько диференційованих, недостатньо сформованих залоз (деформованих, злитих, без просвітів). Аналогічно слід оцінювати суму 9 балів за Глісоном, оскільки група 5 + 4 бали (5 клас) асоціюється з більш несприятливим прогнозом порівняно з групою 4 + 5 балів (Epstein et al, 2016) через наявність крибріформних епітелі-

альних структур з інтралюмінальними некрозами (Shah, 2009). Також доцільно при будь-якій сумі балів за Глісоном, до якої входить компонент 5 балів, вказувати його відсоток як суттєвий фактор більш негативного прогнозу навіть при фокальному виявленні, 1–2 %, порівняно з повною відсутністю.

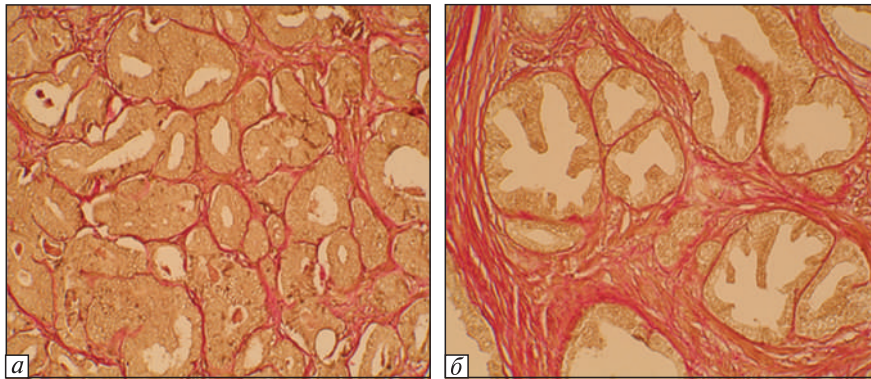
Дослідження архітекtonіки прилеглої та оточуючої паренхіматозний компонент стромы 1-ї групи гістологічних зразків раку передміхурової залози без метастатичної прогресії із ступенем злякисності 8–9 балів показало, що загалом вона масивна з різною щільністю розташування колагенових волокон. В одних пухлинах строма більш, в інших – менш грубоволокниста, колагенові фібрили вирівняні, подовжені, розташовані доволі компактно із зростанням їх ширини, характеризуються десмоплазією. Встановлено, що десмоплазія є проявом реакції сполучної тканини на розвиток епітеліальної пухлини та характеризується фіброзом із підвищенням її жорсткості, яка пов'язана із щільною продукцією та відкладенням молекул позапухлинного матриксу, а саме колагену I типу (Yavuz et al, 2020). За даними ряду авторів колаген I типу розцінюється як один із важливих факторів мікрооточення пухлини, який регулює проліферацію, міграцію, інвазію та виживання клітин, і таким чином, відіграє ключову роль у пухлинній прогресії, зокрема метастазуванні (Badaoui et al, 2018, Zainab et al, 2019).

Слід зазначити, що у деяких пухлинах поміж волокнистих колагенвмісних структур спостерігаються різної величини солідні скупчення пухлинних клітин, які розташовані за межею залозистих структур, а також їх десимінація при менш щільному розташуванні фібрил, що є проявом інвазивного розповсюдження їх і міграції у стромальному компоненті новоутворень (рис. 2, а).

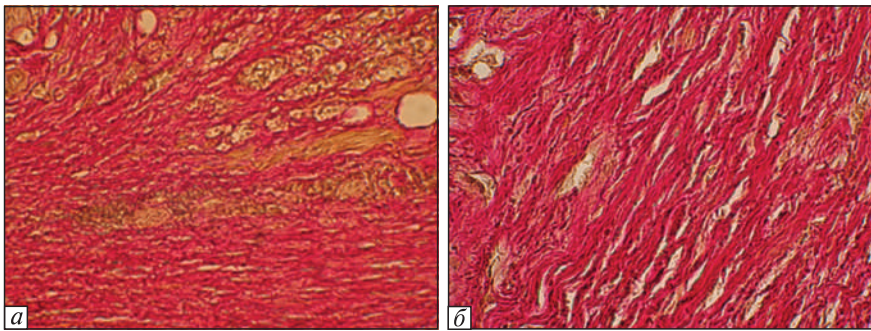
При упорядкованому розташуванні колагенових волокон має місце їх вирівнювання та тенденція до подовження (рис. 2, б). Про те, що вирівнювання колагену є характерною особливістю позаклітинного матриксу у пухлинах, свідчать також результати експериментальних досліджень *in vitro*, визначені за допомогою 3D моделей (Taufalele et al, 2019).

Отже, проведений аналіз показав, що топологія колагенових структур як безпосередньо





**Рис. 1.** Розтягнуті (а) та вирівняні (б) колагенові волокна навколо епітеліальних структур раку передміхурової залози, за Глісоном 9 балів. Забарвлення за Ван-Гізоном. Зб.  $\times 400$



**Рис. 2.** а – Колагенвмісна сполучна тканина з ознаками розгалудження волокнистих структур та розташування між них пухлинних осередків (верхня частина рисунку). б – Подовження та вирівнювання колагенвмісних волокон у оточуючій пухлині, за Глісоном 8 балів. Забарвлення за Ван-Гізоном. Зб.  $\times 200$

навколо епітеліальних осередків паренхіми пухлини, так і оточуючої колагенвмісної строми раку передміхурової залози без метастатичної прогресії, обумовлює інвазію пухлинних клітин і, не виключено, також виникнення метастазів у кістковій тканині.

Свідченням цього є аналіз 2-ї групи гістологічних зразків раку передміхурової залози з метастатичною прогресією у кістки при наявності аналогічного ступеня злоякісності новоутворень за Глісоном – 8–9 балів. Колагенові фібрили, що оточують ацинарні структури паренхіматозного компоненту цієї групи пухлин і мають звивистий чи вигнутий вигляд, становили лише  $5 \pm 1,1(2-10)\%$ , зазвичай спостерігались у новоутвореннях із сумою балів за Глісоном 4 + 5. В основному як у пухлинах з наявністю ацинарних, так і кістозно-папілярних та крибриформних структур колагенвмісні

сполучнотканинні фібрили були розтягнутими (від 20 до 40 %, при середньому значенні –  $30 \pm 2,9\%$ ), а у більшій кількості – вирівняними (50–80 %, середнє –  $65 \pm 1,8\%$ ), особливо при сумі балів за Глісоном 5 + 4 бали.

Оточуюча строма характеризувалась більш вираженими ознаками десмоплазії: компактністю розташування колагенових волокон, дещо зростанням їх ширини, вирівнюванням, подовженням, збільшенням загальної площі колагенвмісної сполучної тканини. Підтвердженням зазначеного є дані літератури про те, що сполучнотканинне ремоделювання у пухлинах характеризується реструктуризацією колагенових волокон і перебудовою як в стромальній, так і пухлинній зонах (Gole et al, 2020). Наші результати також узгоджуються із іншими повідомленнями, в яких з використанням методу багатифотонної мікроскопії засвідчено, що

розвиток рецидиву захворювання асоціюється із високим вмістом колагену та шириною колагенових волокон (Pavlova et al, 2021).

Менш виражені ознаки ремоделювання колагенвмісної сполучної тканини зазначені у 3-й групі гістологічних зразків раку передміхурової залози без метастазів із ступенем злоякісності новоутворень 7 балів за шкалою Глісона. У пухлинах спостерігались ділянки з множинними тубулярними структурами із різною величиною залоз, трабекулярною архітекtonікою, а також з цистаденопапілярними структурами (рис. 3, а). Колагенові фібрили паренхіматозного компоненту у 5–25 % (із середнім значенням  $15 \pm 2,6$  %) мали вигнуту форму, від 30 до 60 %, (середнє –  $45 \pm 1,7$  %) були розтягнутими та у 25–55 % (середнє –  $40 \pm 4,1$  %) – вирівняними.

При наявності метастазів раку передміхурової залози у кістки та ступеня злоякісності пухлин 7 (4 + 3 бали) за Глісоном (4 група) вигнуті структури не визначались, кількість розтягнутих у середньому становила  $40 \pm 2,7$  % із коливаннями 24–55 %, число вирівняних колагенвмісних фібрил виявилось суттєво більшим –  $55 \pm 2,8$  (32–68)%. Оточуюча паренхіматозний компонент новоутворень колагенвмісна строма була масивною з перевагою в одних новоутвореннях пухкої, в інших щільної сполучної тканини з ознаками десмоплазії і різним рівнем вирівнювання та шириною волокон і приляганням їх між собою.

У пухлинах із ступенем злоякісності за Глісоном 6 балів і відсутністю у хворих метастатичної прогресії (5 група) колагенвмісна строма, на фоні якої визначались епітеліальні структури, характеризувалась наявністю досить щільно розташованих колагенових волокон, що перетинались у різних напрямках, або утворювали пухкі перисті структури. Колагенові фібрили навколо епітеліальних структур паренхіматозного компоненту у 10–30 % (у середньому –  $20 \pm 2,5$  %) були розцінені як вигнуті, у 35–65 % (середнє –  $50 \pm 3,2$  %) – розтягнуті та 10–50 % (середнє –  $30 \pm 3,3$  %) – вирівняні (рис. 3, б).

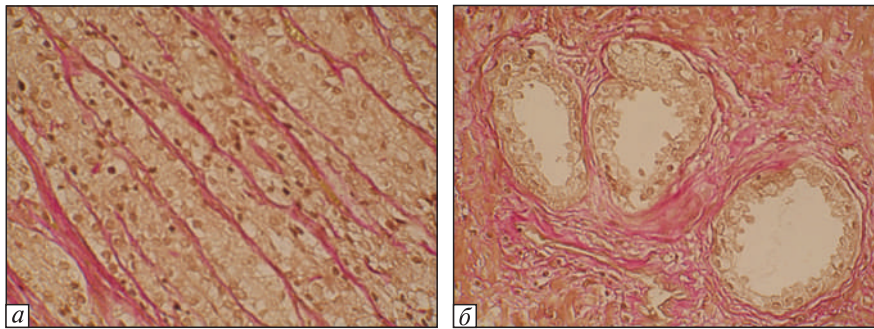
Слід зазначити, що у всіх досліджених групах раку передміхурової залози з метастатичною прогресією і високим ступенем злоякісності новоутворень (7–9 балів за Глісоном) спосте-

рігається більш виражений, ніж у групах новоутворень без наявності метастазів, перерозподіл колагенвмісних фібрил, які оточують паренхіматозні структури, із зменшенням вигнутих і розтягнутих та збільшенням вирівняних.

У 6-й групі з метастатичною прогресією у лімфатичні вузли та ступенем злоякісності новоутворень (8–9 балів за Глісоном) визначались лише розтягнуті колагенові фібрили, кількість яких коливалась від 50 до 60 % (у середньому –  $55 \pm 2,7$  %), та вирівняні – 40–50 % (середнє –  $45 \pm 3,5$  %). Порівняння співвідношення колагенвмісних фібрил у новоутвореннях цієї групи засвідчило більший відсоток вирівняних структур, ніж у 5 групі пухлин без метастатичної прогресії та ступенем злоякісності 6 балів за Глісоном.

На противагу пухлинам із злоякісним фенотипом у доброякісних новоутвореннях передміхурової залози з ознаками доброякісної гіперплазії і наявністю кістозно-папілярних структур колагенові фібрили навколо паренхіматозних епітеліальних утворень були інтенсивно пофарбовані за Ван Гізоном, тонковолокнистими, в основному звивисто-розтягнутими, і лише в одному спостереженні 30 % становили більш звивисто-вирівняні. Доброякісні новоутворення передміхурової залози також відрізнялись за прилеглою до паренхіматозного компоненту стромою від такої у раку передміхурової залози вільним розташуванням тонких колагенових фібрил відносно одна до одної. Результати наших досліджень узгоджуються із даними літератури про те, що специфічні схеми організації колагенвмісних волокон мають суттєві відмінності між доброякісною та злоякісною тканиною і, що при злоякісному процесі здебільшого асоціюються із метастатичною прогресією (Ouellette et al, 2021).

Отже, у досліджених групах раку передміхурової залози встановлено, що із зростанням ступеня злоякісності пухлин за Глісоном відбувається ремоделювання колагенвмісної складової стромального компоненту, розташованого як навколо паренхіматозних структур, так і власне у самій стромі, проявом чого є: збільшення загальної маси волокнистих структур, зростання ширини колагенових фібрил, їх компактизація щодо щільності розташування, вирівнювання та



**Рис. 3.** *a* – трабекулярні структури раку передміхурової залози (за шкалою Глісона 7 балів) розмежовані між собою вирівняними та подовженими колагеновими волокнами. Забарвлення за Ван-Гізоном. Зб.  $\times 400$ . *б* – вигнуті колагенові волокна навколо залозевих структур раку передміхурової залози, за шкалою Глісона 6 балів. Забарвлення за Ван-Гізоном. Зб.  $\times 400$

подовження. Зазначені особливості організації архітектоники колагенвмісних фібрил сполучнотканинного компоненту новоутворень асоціюються із метастатичною прогресією. Загалом, отримані дані є свідченням того, що десмопластично змінений колагенвмісний сполучнотканинний компонент раку передміхурової залози сприяє безперешкодній міграції та реалізації інвазивного потенціалу пухлинних клітин, зокрема тих, які експресують білки ремоделювання кісткової тканини.

**Висновки.** Результати проведених досліджень дають підстави вважати, що колаген у колагенвмісних структурах сполучної тканини раку передміхурової залози є однією з ланок у ланцюгу ремоделювання їх мікрооточення у напрямку пухлинної прогресії. Наслідком ремоделювання колагенвмісної сполучної тканини навколо епітеліальних пухлинних структур з агресивним раком передміхурової залози (8–9 балів за шкалою Глісона) є збільшення відсотку розтягнутих та вирівняних колагенових фібрил порівняно з вигнутими; для прилеглої та оточуючої стромы характерне збільшення загальної площі колагенвмісних волокон, виражені ознаки десмоплазії, компактизація їх розташування, зростання ширини, вирівнювання, подовження. Враховуючи отримані дані, можна вважати, що при прогнозуванні раку передміхурової залози, поряд із показниками злоякісного потенціалу паренхіматозного компоненту необхідно враховувати стан сполучної тканини як у межах пухлини, так і її оточенні, оскільки в процесі росту новоутво-

рення в ній відбувається ремоделювання колагенвмісних структур.

**Дотримання етичних стандартів.** Ця стаття не містить будь-яких досліджень з використанням людей і тварин як об'єктів.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Фінансування.** Це дослідження не отримувало будь-якого конкретного гранту від фінансуючих установ у державному, комерційному або некомерційному секторах.

#### REMODELLING THE ARCHITECTURE OF COLLAGEN-CONTAINING CONNECTIVE TISSUE FIBERS OF METASTATIC PROSTATE CANCER

L. Naleskina, N. Lukianova,  
T. Zadvornyi, L. Kunska,  
O. Mushii, V. Chekhun

R.E. Kavetsky Institute Experimental Pathology,  
Oncology and Radiobiology, National Academy  
Sciences of Ukraine, Kyiv 03022, Ukraine

E-mail: Naleskina@ukr.net, nataluk10@gmail.com,  
tito132007@ukr.net, luba110@ukr.net,  
sashamushy1@gmail.com, chekhun@onconet.kiev.ua

The morphological study was aimed at determining the role of fibrillar organization of the collagen-containing connective tissue of prostate cancer at the stage of neoplastic proliferation, including metastatic spreading into bone tissue. The histological material of 55 patients with prostate cancer, Gleason 6–9 malignancy score, without neoplastic proliferation and with metastases into bones, was used. The architecture specificities of collagen-contain-



ning connective tissue of neoplasms were determined using Van Gieson's method. It was found that the remodelling of collagen-containing connective tissue around the epithelial tumor structures with aggressive prostate cancer (Gleason score of 8–9) resulted in the increase in the percentage of extended and flattened fibrils as compared to curved fibrils; the adjacent and surrounding stroma was notable for the enlarged total area of collagen-containing fibrils, manifestations of desmoplasia, compactization of the location, widening, flattening, and extending. The data obtained demonstrate that the remodelling of collagen-containing connective tissue component of prostate cancer conditions unrestricted migration and invasion of tumor cells, including the ones, expressing the proteins, involved in bone tissue remodelling.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Angel PA, Zambrzycki SC (2022) Predictive value of collagen in cancer. *Adv Cancer Res* 154:15–45. <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2022.02.004>
- Angel PM, Spruill L, Jefferson M et al (2020) Zonal regulation of collagen-type proteins and post-translational modifications in prostatic benign and cancer tissues by imaging mass spectrometry. *The prostate* 80(13):1071–1086. <https://doi.org/10.1002/pros.24031>
- Badaoui M, Mimsy-Julienne C, Saby Ch et al (2018) Collagen type 1 promotes survival of human breast cancer cells by overexpressing Kv10.1 potassium and Orai1 calcium channels through DDR1-dependent pathway. *Oncotarget* 9(37): 24653–24671. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19065>
- Bodelon C, Mullooly M, Pfeiffer RM et al (2021) Mammary collagen architecture and its association with mammographic density and lesion severity among women undergoing image-guided breast biopsy. *Breast Cancer Res* 23:105. <https://doi.org/10.1186/s13058-021-01482-z>
- Drifka CR, Loeffler AG, Mathewson K et al (2016) Highly aligned stromal collagen is a negative prognostic factor following pancreatic ductal adenocarcinoma resection. *Oncotarget* 7(46):76197–76213. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12772>
- Epstein JI, Egevad L, Amin MB et al (2016) The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *The American Journal of Surgical Pathology* 40(2):244–252. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000530>
- Fang M, Yuan J, Peng Ch, Li Yu (2014) Collagen as a double-edged sword in tumor progression. *Tumor Biology* 35(4):2871–2882. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-1511-7>
- Garcia AM, Magalhes FL, Soares JS et al (2018) Second harmonic generation imaging of the collagen architecture in prostate cancer tissue. *Biomed Phys Eng* 4 025026. <https://doi.org/10.1088/2057-1976/aaa379>
- Gleason DF, Mellinger GT (1966) Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 50(3): 125–128.
- Gole L, Yeong J, Lim JChT et al (2020) Quantitative stain-free imaging and digital profiling of collagen structure reveal diverse survival of triple negative breast cancer patients. *Breast Cancer Research* 22: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-020-01282-x>
- Guillaumin J-B, Djerroudi L, Aubry J-F et al (2022) Proof of Concept of 3-D Backscatter Tensor Imaging Tomography for Non-invasive Assessment of Human Breast Cancer Collagen Organization. *Ultrasound in Medicine & Biology* 48(9):1867–1878.
- Necula L, Matei L, Dragu D et al (2022) Collagen Family as Promising Biomarkers and Therapeutic Targets in Cancer. *Int J Mol Sci* 23:12415. <https://doi.org/10.3390/ijms232012415>
- Ouellette JN, Drifka CR, Pointer KB et al (2021) Navigating the Collagen Jungle: The Biomedical Potential of Fiber Organization in Cancer. *Bioengineering (Basel)* 8(2):17. <https://doi.org/10.3390/bioengineering8020017>
- Pavlova IP, Nair SS, Lundon D et al (2021) Multiphoton Microscopy for Identifying Collagen Signatures Associated with Biochemical Recurrence in Prostate Cancer Patients. *J Pers Med* 11(11):1061. <https://doi.org/10.3390/jpm11111061>
- Provenzano PP, Eliceiri KW, Campbell JM et al (2006) Collagen reorganization at the tumor-stromal interface facilitates local invasion. *BMC Med* 4(1):38. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-4-38>.
- Rømer AM, Thorseth ML, Hargbøl D (2021) Immune Modulatory Properties of Collagen in Cancer. *Front Immunol* 12:791453. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.791453>
- Shah RB. (2009). Current perspectives on the Gleason grading of prostate cancer. *Arch Pathol Lab Med* 133(11):1810–1816. doi: 10.5858/133.11.1810.
- Song K, Yu Z, Zu X et al (2022) Collagen Remodeling along Cancer Progression Providing a Novel Opportunity for Cancer Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci* 23(18):10509. <https://doi.org/10.3390/ijms231810509>
- Taufalele PV, VanderBurgh JA, Muñoz A et al (2019) Fiber alignment drives changes in architectural and mechanical features in collagen matrices. *PLOS* <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216537>
- Xi G, Guo W, Kang D et al (2021) Large-scale tumor-associated collagen signatures identify high-risk bre-

- ast cancer patients. *Theranostics* 11(7):3229–3243. <https://doi.org/10.7150/thno.55921>
- Xi G, Qiu L, Xu S et al (2021) Computer-assisted quantification of tumor-associated collagen signatures to improve the prognosis prediction of breast cancer. *BMC Medicine* 19: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-021-02146-7>
- Yavuz BG, Pestana RC, Abugabal, YI et al (2020) Origin and role of hepatic myofibroblasts in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 11:1186–1201. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27532>.
- Zainab H, Sultana A, Shaimaa (2019) Stromal desmoplasia as a possible prognostic indicator in different grades of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol* 23(3):338–343. [https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP\\_136\\_19](https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_136_19)
- Zhang J, Liu J, Zhang H et al (2022) The role of network-forming collagens in cancer progression. *International journal of cancer* 151(15):833–842. <https://doi.org/10.1002/ijc.34004>
- Zundera SM, Gelderblom H, Tollenaar RA, Mesker WE (2020) The significance of stromal collagen organization in cancer tissue: An in-depth discussion of literature. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 151:102907. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102907>

Надійшла в редакцію 16.02.23  
Після доопрацювання 29.05.23  
Прийнята до друку 18.09.23