

**І.І. Ганусевич,
Л.М. Бубновська,
О.А. Самойленко,
О.С. Тропиніна**

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

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2025.02.103>

ПЕРСПЕКТИВНІ ПІДХОДИ У ПРОГНОЗУВАННІ ПЕРЕБІГУ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ЗА НАДМІРНОЇ ВАГИ (огляд даних літератури та власних досліджень)

Ключові слова: рак молочної залози, ожиріння, співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів, желатинази тромбоцитів.

Авторами розглянуто, проаналізовано та підсумовано дані сучасної наукової літератури та результати власних досліджень щодо перспективних підходів у прогнозуванні перебігу раку молочної залози (РМЗ) за надмірної ваги. Зокрема, у статті розглядається роль біомаркерів крові, а саме співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів, тромбоцитів та їх желатиназ, у прогнозуванні перебігу РМЗ при ожирінні. РМЗ є однією з найпоширеніших злоякісних пухлин у жінок, а його розвиток зумовлений як генетичними, так і модифікованими факторами ризику, серед яких особливу увагу приділено гормональним та репродуктивним аспектам за надмірної ваги пацієнток. Ожиріння розглядається, як один з факторів, що погіршує результати лікування РМЗ, особливо у жінок в постменопаузі. Зазначено, що надлишок жирової тканини сприяє розвитку прозапального стану, що впливає на агресивність пухлини. Особлива увага приділяється також ролі системного запалення, яке характеризується, зокрема, співвідношенням нейтрофілів до лімфоцитів, високі показники якого асоційовані з низькими показниками виживаності хворих на РМЗ, особливо у постменопаузі. Також розглядається роль тромбоцитів у прогнозуванні перебігу пухлини, зокрема через регуляцію ангіогенезу та метастазування.

Однією з найпоширеніших злоякісних пухлин, що вражають жінок, є рак молочної залози (РМЗ). РМЗ розвивається і виникає в результаті ряду внутрішніх і зовнішніх факторів [1–3]. З його виникненням пов'язані неправильний спосіб життя, фактори навколишнього середовища та соціально-психологічні фактори. Було продемонстровано, що від 5 до 10% випадків виникнення РМЗ можуть бути спричинені генетичними мутаціями та сімейним анамнезом, а 20–30% — факторами, які можуть бути модифіковані [4]. Гормональні фактори ризику, такі як естроген при аномально високих його рівнях, впливаючи на клітинну проліферацію та ДНК, зазвичай збільшують ризик виникнення РМЗ [5]. Щодо репродуктивних факторів ризику, то вік менархе і менопаузи є важливими, оскільки вони пов'язані з тривалістю впливу естрогену. Так, наприклад, вік менархе старше 15 років значно збільшує ризик виникнення РМЗ порівняно з віком 12–13 років або молодше. І навпаки, рання менопауза знижує такий ризик [6, 7]. Вік жінки за перших пологів, особливості виношування плода та лактації — фактори, які також впливають на розвиток РМЗ [8]. Найпоширенішим є гормонозалежний HER2-негативний рак. У США серед темношкі-

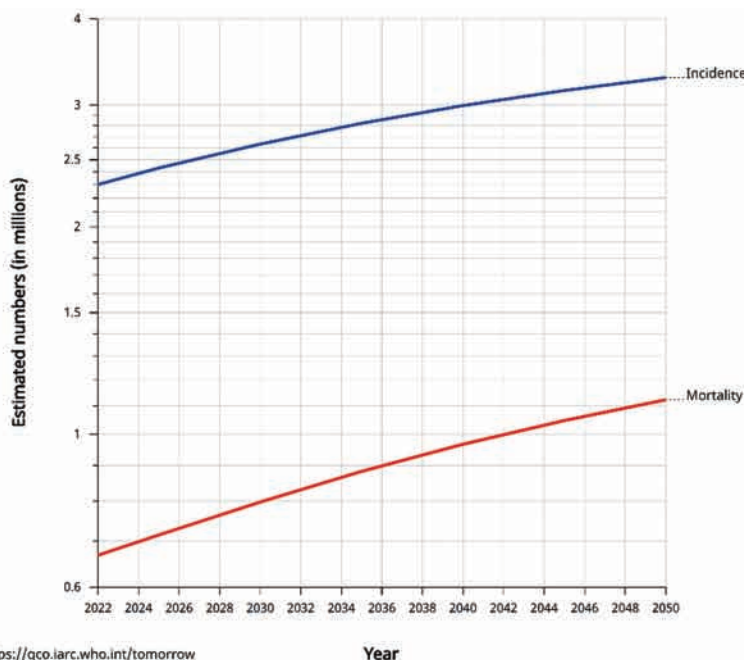
рих жінок частіше зустрічається тричі негативний РМЗ (TNBC). РМЗ у чоловіків (МБС) зустрічається рідко, складаючи менше 1% усіх випадків [9, 10].

Дослідження J. Kim зі співавт. мало на меті проаналізувати дані за 2022 р. (у перспективі до 2050 р.) щодо глобального поширення РМЗ у жінок загалом та за віковими групами у 185 країнах за допомогою бази даних GLOBOCAN, а також 10-річні тенденції захворюваності та смертності у 50 та 46 країнах відповідно, використовуючи бази даних Cancer Incidence in Five Continents plus та Всесвітньої організації охорони здоров'я. Автори визначили, що у всьому світі у 2022 р. діагностовано 2,3 млн нових випадків і 670000 смертей жінок від РМЗ (рис. 1). Щорічні темпи виявлення нових випадків захворювання зросли на 1–5% у половині досліджуваних країн. Рівень смертності знизився у 29 високорозвинених країнах, а 7 країн (наприклад, Бельгія та Данія) є учасниками Глобальної ініціативи з боротьби з РМЗ і планують досягти зниження захворюваності щонайменше на 2,5% щороку. До 2050 р. кількість нових випадків РМЗ та смертей від нього зросте на 38% та 68% відповідно, що непропорційно вплине на країни з низьким рівнем розвитку [11].

Estimated numbers from 2022 to 2050, Females, age [0-85+]

Breast

Africa + Latin America and the Caribbean + Northern America + Europe + Oceania + Asia



Cancer Tomorrow | IARC - <https://gco.iarc.who.int/tomorrow>
Data version : Globocan 2022 (version 1.1)
© All Rights Reserved 2025



Рис. 1. Прогноз захворюваності (синя лінія) та смертності (червона лінія) від раку молочної залози з 2022 по 2050 р. Згідно з базою даних GLOBOCAN. Доступно за посиланням: <https://gco.iarc.who.int> [12]

Згідно з даними Всесвітнього атласу ожиріння Всесвітньої федерації ожиріння (2024 р.), у тому ж 2024 р понад 1 мільярд людей мали надмірну вагу, і 1 із 8 смертей, пов'язаних із неінфекційними захворюваннями, була спричинена надмірною вагою або ожирінням, переважно через діабет, інсульт, ішемічну хворобу серця та рак [13].

Ожиріння являє собою хронічне, складне та багатофакторне метаболічне захворювання, яке формується внаслідок збігу генетичних, біологічних, екологічних, поведінкових, соціокультурних та економічних детермінант. Ожиріння вимагає довічного контролю, профілактики та лікування пов'язаних з ним хвороб. Це створює численні ризики, пов'язані зі здоров'ям [14]. Негативний вплив на організм зумовлений надлишком як жирової тканини, так і безпосередньо самої маси тіла, проявляючись остеоартритом, болем у спині, обструктивним апное уві сні, синдромом гіповентиляції ожиріння та астмою. Вплив надлишкової жирової тканини пов'язаний з метаболічними дисфункціями, які почасти спричиняють гіпертонію, дисліпідемію, серцево-судинні захворювання, діабет 2 типу, стеатотичну хворобу печінки (MASLD), хронічну хворобу нирок, захворювання жовчного міхура, подагру, а також деякі види раку, зокрема РМЗ, та репродуктивні проблеми [15].

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) в даний час розглядає ожиріння як хронічне за-

хворювання і серйозну пандемію XXI століття [16]. Хоча індекс маси тіла (ІМТ) не вважається точним інструментом для визначення надлишку жирової тканини, в даний час це найбільш практичний і надійний спосіб його вимірювання в клінічній практиці. У західних країнах, включаючи Європу та США, ІМТ 25 кг/м² або більше зазвичай вважається надмірною вагою, а 30 кг/м² і більше — ожирінням. На противагу цьому, в країнах Азії надмірною вагою зазвичай вважають ІМТ ≥23 кг/м², а ожирінням — ІМТ ≥25 кг/м². Ця розбіжність в інтерпретації значень ІМТ між західними та азійськими країнами важлива при порівняннях або при аналізі статусу ІМТ пацієнтів, включених у міжнародні клінічні дослідження [17]. У більшості європейських країн і США надмірна маса тіла викликає справжнє занепокоєння як у лікарів, так і на державному рівні, позаяк прогноз щодо глобальних показників поширеності проблеми на 2030 р. є драматичним — очікується, що частка дорослого населення, що матиме надмірну вагу або ожиріння, сягне 60% [18].

Негативний вплив ожиріння при РМЗ пов'язаний, по-перше, зі значним зростанням захворюваності на РМЗ і, по-друге — з гіршими результатами лікування при більшості підтипів захворювання [19]. Однак виняток з цієї тенденції спостерігається у жінок у перименопаузі, серед яких є дані про зворотну залежність між ожирінням і РМЗ.

Відомо, що підґрунтям такого парадоксу є особливості мікрооточення пухлини з урахуванням менопаузального /гормонального статусу, метаболічного статусу /ліпідного обміну (наприклад, гіперліпідемія та гіперінсулінемія), ожиріння та запального статусу хворих [20]. Жирова тканина вивільняє медіатори запалення, такі як фактор некрозу пухлини альфа (TNF α) та інтерлейкін (IL)-6, знижуючи при цьому вироблення адипонектину. Це призводить до прозапального стану, що характеризується підвищеним окислювальним стресом, який наразі вважається ключовим гравцем у виникненні та прогресуванні РМЗ у людей з ожирінням. Окрім того, жирова тканина, що є важливим джерелом естрогенів, після менопаузи відіграє вагомий роль у прогресуванні РМЗ. Метаболіти естрогенів здатні змінювати редокс-баланс в тканинах, стимулюючи утворення супероксидних радикалів (СР), які здійснюють як сигнальні, так і пошкоджуючі процеси в клітині. Таким чином, при дослідженні хворих на РМЗ з ожирінням постає багато унікальних проблем, та на сьогоднішній день існує мало конкретних рекомендацій, розроблених для задоволення потреб онкологічних пацієнтів з надлишковою жировою тканиною [17, 21–23].

Таким чином, зростання захворюваності на РМЗ та ожиріння у всьому світі підкреслює важливість ранньої діагностики та вдосконалення стратегій лікування. Ще у ХІХ столітті було встановлено зв'язок між запаленням і раком, причому запалення було визнано ознакою злоякісного новоутворення. Відповідно, системне запалення відіграє вирішальну роль у виникненні та прогресуванні РМЗ. Співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (Н/Л), розраховане на основі загального аналізу крові, на даний момент є простим і доступним біомаркером статусу запалення. Також доведено, що Н/Л є прогностичним фактором смертності кардіологічних хворих, перебігу інфекційних захворювань, післяопераційних ускладнень та запальних станів [24, 25].

Співвідношення Н/Л відображає динамічний взаємозв'язок між вродженою (нейтрофіли) та адаптивною клітинною імунною відповіддю (лімфоцити) під час низки патологічних станів (зокрема ожиріння та РМЗ) і тому був широко вивчений на предмет його потенціалу як предиктора результатів лікування пацієток з РМЗ [26, 27]. Розглянемо нещодавні дослідження, які оцінювали зв'язок між Н/Л та перебігом РМЗ.

У системному огляді [28] проведено аналіз даних наукової літератури, який свідчить, що низький рівень Н/Л пов'язаний із вищою частотою повної патологічної відповіді (pCR), тоді як підвищений рівень Н/Л був пов'язаний із нижчими показниками періоду часу після закінчення первинного лікування, протягом якого пацієнт живе без

будь-яких ознак або симптомів раку, та загальної виживаності у пацієнтів з РМЗ, які отримували неoad'ювантну хіміотерапію [28].

Ding et al. проаналізували взаємозв'язок між клініко-патологічними змінними, рівнем Н/Л та періодом ремісії у пацієток з (HER2)-позитивним РМЗ, які отримували терапію трастузумабом. Пацієток розподілили на три категорії. У 255 пацієток групи 1, які не отримували терапію трастузумабом, рівень Н/Л перед лікуванням не мав будь-якої прогностичної значущості. На основі розрахунку рівня Н/Л до лікування хворі, які отримували терапію трастузумабом, були розподілені на дві групи: низький показник Н/Л (група 2) та підвищений показник Н/Л (група 3). Результати показали, що частота 3-річної ремісії була значно вищою в групі 2 порівняно з групами 1 та 3. Ці результати свідчать, що HER2-позитивні пацієтки з РМЗ, які мали нижчі значення показника Н/Л до лікування, краще реагують на терапію трастузумабом, тоді як пацієтки з підвищеними значеннями Н/Л реагують слабо [29].

У дослідженні [30] автори ретроспективно проаналізували дані неметастатичних, HER2-негативних пацієток з РМЗ, які недоотримували неoad'ювантну хіміотерапію після хірургічного втручання. Значення Н/Л $\geq 2,74$ було визначено як високе. Результати продемонстрували, що високе співвідношення Н/Л є негативним показником щодо періоду ремісії та загальної виживаності.

Hideki et. al. вивчали взаємозв'язки між передопераційним рівнем співвідношення Н/Л і прогнозом РМЗ у пацієток до і після настання менопаузи, а також його взаємозв'язок з іншими прогностичними факторами. Так, вони показали, що високий Н/Л був достовірно пов'язаний з нижчою безрецидивною ($p < 0,001$) та загальною виживаністю ($p = 0,001$) пацієток у постменопаузі, але не у пацієток у пременопаузі [31].

Результати наших досліджень також вказують, що саме високий показник Н/Л є фактором несприятливого перебігу РМЗ та високого ризику летальності, зокрема при ожирінні. Прогностична цінність співвідношення Н/Л значно підвищується за умов врахування рівней вмісту пухлиноасоційованих адипоцитів (ПАА). Згідно з проведеним аналізом виживаності хворих на РМЗ в залежності від ІМТ, показника Н/Л та вмісту ПАА, показано, що низький передопераційний показник Н/Л не може забезпечити надійний прогноз для пацієток із високим вмістом ПАА в пухлині як за наявності, так і за відсутності ожиріння: в обох випадках хворі мають високий ризик летального результату ($p < 0,05$). Таким чином, показано, що саме дисфункціональний стан жирової тканини, а не ІМТ, впливає на мікрооточення пухлини, посилюючи її агресивність і погіршуючи перебіг захворювання. У підсумку, використання

загальноприйнятих маркерів перебігу РМЗ, зокрема, у поєднанні з оцінкою вмісту ПАА, було б доцільним для покращення прогнозу результату захворювання та персоналізованої корекції схем лікування, що дозволить покращити виживаність пацієнток, і, що важливо, не лише за наявності зайвої ваги [32].

Дослідження останніх років також зосереджені на ролі тромбоцитів в прогнозуванні РМЗ. Загалом, тромбоцити досліджуються онкологами-науковцями через їхню антикоагулянтну функцію. Було виявлено, що тромбоцити, як ключове джерело пов'язаних з ангіогенезом циркулюючих факторів, можуть регулювати неоангіогенез та цілісність судин, а також можуть впливати на мікрооточення пухлини. На додаток до цього, тромбоцити впливають на метастазування пухлинних клітин, полегшуючи епітеліально-мезенхімальний перехід і допомагаючи пухлинним клітинам ухилятися від загибелі та фагоцитозу внаслідок імунної відповіді [33].

Численні дослідження виявили негативний зв'язок між високою кількістю тромбоцитів і виживаністю хворих на рак легені, товстої кишки, молочної залози, підшлункової залози, нирок, яєчників, меланому і злоякісну гліобластому. Співвідношення кількості тромбоцитів і лімфоцитів також може бути використано як фактор для прогнозування у онкологічних пацієнтів [34–36]. Розробка і включення біомаркерів на основі кількості або властивостей тромбоцитів у нові підходи систематичного моніторингу шляхом т.з. “рідкої біопсії” для пацієнтів з онкологічними захворюваннями має значний потенціал для підвищення точності прогнозування відповіді на лікування [37].

Відомо, що тромбоцити здатні накопичувати активні біологічні фактори, серед яких можуть бути і такі, що походять з пухлинних клітин [38]. Тому тромбоцити багаті на РНК, з яких найбільш поширені мікроРНК, які відіграють важливу роль у регулюванні перебудови білків, синтезу та транскрипції, а також пригніченні експресії складових тромбоцитарного протеому [39].

У багатьох випадках специфічні профілі РНК тромбоцитів були асоційованими з експресією окремих онкогенів або статусом мутацій в пухлинних клітинах, включно із позитивними MET або HER2, мутаціями KRAS, EGFR або PIK3CA. Пізніше був використаний алгоритм оптимізації такого підходу на основі різних наборів генів, отриманих шляхом секвенування тромбоцитарної РНК, для діагностики раннього та пізнього недрібноклітинного раку легенів (НДКРЛ) з точністю 81% та 88% відповідно [40]. Автори підкреслюють, що геном тромбоцитів може бути епігенетично зміненим не лише за рахунок вивільнення біомолекул, індукованих пухлинними клітинами та

клітинами пухлинного мікрооточення (стромальні та імунні), але й опосередковано — шляхом змін везикулярного транспортного механізму, який лежить в основі фізіологічного обміну білками та нуклеїновими кислотами між тромбоцитами та іншими клітинами.

Тромбоцитарний протеом також є джерелом діагностичних та прогностичних біомаркерів пухлин. Тромбоцити містять більшу кількість TGF β , ніж інші клітини, і є найбільшим джерелом VEGF в організмі, яке містить понад 95% від загального вмісту VEGF у здорових дорослих [41]. У онкологічних хворих концентрація VEGF тромбоцитів крові значно вища, ніж в інших тканинах організму (від 6,5 до 28,2 раза), і навіть вища, ніж у самій пухлині. Тромбоцити можуть поглинати VEGF, що виробляється іншими клітинними джерелами, включаючи пухлинні клітини, оскільки концентрація VEGF у тромбоцитах збільшується з часом, доки присутні інші джерела VEGF. Таким чином, тромбоцитоз розглядається як фактор несприятливого прогнозу, через те, що являє собою масивну складову загального вмісту VEGF в організмі хворого на рак.

Karsten et al. порівняли клінічні ознаки до ад'ювантної хіміотерапії, через 4 тиж. після лікування та через 2 роки після лікування 205 пацієнток, які перенесли первинну операцію на молочної залозі, з умовно здоровими жінками ($n = 107$). Вони виявили, що в когорті хворих на РМЗ концентрація VEGF-A в плазмі крові була значно вищою в усі терміни обстеження та нижчою після лікування порівняно з контрольною групою. Через 2 роки після хіміотерапії рівень VEGF-A був пов'язаний зі збільшенням смертності від раку, тоді як значно вищий рівень VEGF165b не був асоційованим з летальністю. У жінок з первинним РМЗ після хіміотерапії співвідношення VEGF-A/VEGF-A165b було нижчим, а рівень циркулюючого VEGF-A165b — значно нижчим від таких показників, визначених до лікування [42]. Клінічні дослідження також показали підвищений рівень регуляторів ангіогенезу (VEGF, ANGPT-1, MMP2, тромбоцитарний фактор-4 (PF-4) та PDGF) в тромбоцитах пацієнтів з РМЗ порівняно з умовно здоровими жінками [43]. Автори вважають, що зміни тромбоцитарного протеому у онкологічних хворих можуть бути сурогатним маркером агресивності пухлини.

Нами досліджено можливість використання складових тромбоцитарного протеому в якості прогностичного маркеру РМЗ. Як відомо, ключову роль у метастазуванні відіграють матриксні металопротеїнази (ММП) -2 і -9 (желатинази А і В), які забезпечують деградацію позаклітинного матриксу та модулюють активність факторів росту і клітинної адгезії, сприяючи пухлинній інвазії та прогресії [44, 45]. Загалом, метою нашого дослідження було проаналізувати виживаність пацієнток із РМЗ в

залежності від активності желатиназ та швидкості генерування супероксидних радикалів (СР) тромбоцитами, ІМТ і менопаузального статусу. Додатково досліджено рівні генерування СР у прилеглій до пухлини жировій тканині, зразки якої отримано під час оперативного втручання. Обстежено 70 пацієнток з РМЗ (T1-2N1M0, підтипи А і В), які лікувалися в Національному інституті раку МОЗ України у 2018–2021 рр. Отримані результати показали, що у хворих на РМЗ у передменопаузі швидкість генерування СР тромбоцитами за нормальної ваги та при ожирінні не відрізнялася, тоді як у постменопаузі між ними спостерігалася достовірна різниця (в 1,4 раза; $p < 0,05$). Виявлено асоційованість рівнів цих показників з рівнями генерування СР у прилеглій до пухлини жировій тканині пацієнток у постменопаузі, що свідчить про вплив дисфункціональної жирової тканини на окисно-відновний стан інших тканин організму, зокрема периферичної крові.

У пацієнток в передменопаузі різниця між активністю желатиназ тромбоцитів при ожирінні та за нормальної ваги була недостовірною ($p > 0,05$), тоді як у хворих в постменопаузі спостерігали значну достовірну різницю ($p < 0,05$) у показниках сумарної активності ММП-2 та -9 за нормальної ваги та ожиріння (у 2,3 раза). Для пацієнток у постменопаузі спостерігався високий рівень асоційованості показників активності желатиназ тромбоцитів та швидкості генерування ними СР [46].

Виявлено, що при рівнях активності ММП-2 тромбоцитів, вищих за 42 у.о., та при рівнях активності ММП-9 тромбоцитів, вищих за 65 у.о., пацієнтки у постменопаузі мали достовірно меншу тривалість життя (відповідно, $p = 0,02$ та $p = 0,04$) та вищий ризик несприятливого перебігу захворювання (відповідно, $HR = 2,7$ та $HR = 1,75$), ніж при нижчих рівнях активності ензиму. Досліджено загальну виживаність хворих на РМЗ у передменопаузі з високими і низькими рівнями активності ММП-2 та -9 залежно від вмісту ПАА в пухлині. Виявлено, що за низьких рівней активності желатиназ тромбоцитів та вмісту ПАА прогноз є найбільш сприятливим ($p < 0,05$). Загальна виживаність пацієнток у передменопаузі за нормальної ваги та при ожирінні майже не відрізнялась (75 та 72,7%, відповідно), загальна виживаність пацієнток у постменопаузі при ожирінні була достовірно нижчою від такої за нормальної ваги (71,4 та 54,5%, відповідно) [47].

Відомо, що метаболіти естрогенів додатково порушують рівновагу у редокс-стані жирової тканини, чим сприяють поглибленню системного окисного стресу та тромбоутворенню. Своєю чергою, високі рівні СР тромбоцитів впливають на процеси тромбоутворення як безпосередньо, так і через активацію желатиназ. Тож вірогідно, що саме

при постменопаузі ожиріння, а саме дисфункціональна та значна за обсягами жирова тканина, є вагомим протромбогенним чинником, який сприяє виживаності дисемінованих пухлинних клітин у судинному руслі та метастазуванню. Отримані результати вказують на перспективність пошуку та дослідження факторів, що визначають парадоксальний вплив ожиріння на перебіг РМЗ, в якості перспективних прогностичних маркерів для персоніфікованих підходів в протипухлинній терапії [46–49].

Серед загальних прогностичних маркерів, що вказують на негативний перебіг РМЗ, виокремлюють стадію IV, низьку диференціацію пухлинних клітин, наявність ожиріння, позитивність HER2-рецепторів [50].

Новітнє дослідження (2025 р.) [51] спрямоване на вивчення ролі генів метаболізму амінокислот у зв'язку з імунною складовою пухлинного мікрооточення в якості маркерів прогнозу РМЗ. Використовуючи передові алгоритми машинного навчання (штучний інтелект) та методи біоінформатичного аналізу, команда науковців вивчила вплив генів, пов'язаних з метаболізмом амінокислот (AAMRGs), на імунний статус пухлини та загальну виживаність пацієнтів з РМЗ. Для оцінки прогностичної значущості була створена модель ризику несприятливого перебігу захворювання на основі AAMRG. Валідовані моделі ризику з високою точністю прогнозували результати лікування пацієнтів [1 рік: 0,87 (0,96–0,78); 3 роки: 0,82 (0,87–0,76); 5 років: 0,80 (0,86–0,75)]. Крім того, наведене дослідження виявило докази того, що QARS1 може впливати на проліферацію клітин РМЗ через метаболізм метіоніну. Цей аналіз надає цінну інформацію щодо механізмів РМЗ, підкреслюючи важливість AAMRG з точки зору пошуку прогностичних біомаркерів і потенційних терапевтичних цілей для оптимізації персоналізованих стратегій лікування.

Інше дослідження 2025 року спрямоване на вивчення впливу ліпідів сироватки крові на прогноз перебігу захворювання РМЗ. Загалом проведено 17 досліджень, у яких взяли участь 24026 осіб. Мета-аналіз показав, що високі рівні ліпопротеїдів низької щільності (low-density lipoproteins, LDL-C) (HR (відношення ризиків) = 1,96, 95% довірчий інтервал (ДІ): 1,03–3,73), аполіпопротеїну Е (ApoE) (HR = 3,68, 95% ДІ: 1,71–7,94) та аполіпопротеїну В (ApoB) (HR = 1,93, 95% ДІ: 1,44–2,59) пов'язані з гіршим прогнозом, тоді як високі рівні ліпопротеїдів низької щільності (LDL) (HR = 0,81, 95% ДІ: 0,74–0,88) та аполіпопротеїну D (ApoD) (ЧСС = 0,44, 95% ДІ: 0,24–0,81) пов'язані з кращим прогнозом. Як високий рівень загального холестерину, так і дисліпідемія, мали негативний вплив на безрецидивну виживаність у пацієнток з РМЗ. Загалом, наведений мета-аналіз показав, що рівні

ХС-LDL, АроЕ та АроВ у сироватці крові корелювали із загальною виживаністю, а рівень загального холестерину у сироватці крові та дисліпідемія були пов'язані із низькою без рецидивною виживаністю [52].

У підсумку, ожиріння є фактором ризику розвитку РМЗ і асоційоване з гіршими результатами лікування, особливо в постменопаузі. Воно сприяє розвитку системного запалення, що посилює агресивність пухлини.

Високий показник співвідношення Н/Л є фактором несприятливого перебігу РМЗ та високого ризику летальності з урахуванням вмісту пухлиноасоційованих адипоцитів незалежно від ІМТ пацієнток.

Тромбоцити відіграють ключову роль у мікрооточенні пухлини, впливаючи на ангиогенез та метастазування, їхній геном і протеом можуть слугувати джерелом нових діагностичних і прогностичних біомаркерів. Зокрема високий рівень активності тромбоцитарних ММП-2 та -9 вказує на несприятливий прогноз перебігу захворювання, особливо в постменопаузі.

Новітні дані наукової літератури, в сукупності з отриманими нами результатами розширюють фундаментальні знання, що складають підґрунтя для створення актуальних підходів у прогнозуванні перебігу РМЗ, вказують на перспективність пошуку та дослідження факторів, які визначають парадоксальний вплив ожиріння на перебіг пухлинного процесу і можуть стати перспективними прогностичними маркерами ефективності персоналізованої протипухлинної терапії.

Робота виконана в рамках НДР за темою №: 2.2.5.459 “Визначити редокс-модуляцію ензимів крові як маркерів перебігу раку молочної залози при дисфункції жирової тканини”.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Obeagu EI, Babar Q, Vincent CC, *et al.* Therapeutic targets in breast cancer signaling: a review. *J Pharm Res Int* 2021; **33**: 82–99. <https://doi.org/10.9734/JPRI/2021/v33i56A33889>
- Aizaz M, Khan M, Khan FI, *et al.* Burden of breast cancer: developing countries perspective. *Int J Innov Appl Res* 2023; **11**: 31–7. <https://doi.org/10.58538/IJIAR/2008>
- Ibekwe AM, Obeagu EI, Ibekwe CE, *et al.* Challenges of exclusive breastfeeding among working class women in a teaching hospital South East, Nigeria. *J Pharm Res Int* 2022; **34** (46A): 1–10. <https://doi.org/10.9734/jpri/2022/v34i46A36371>
- Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, *et al.* Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci* 2017; **13**: 1387–97. <https://doi.org/10.7150/ijbs.21635>
- Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, *et al.* Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017; **317** (23): 2402–12. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112>
- Britt K. Menarche, menopause, and breast cancer risk. *Lancet Oncol* 2012; **13** (11): 1071–2. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70425-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70425-4)
- Sanchez-Covarrubias AP, Chery MJ, Barreto-Coelho P, *et al.* Reproductive risk factor patterns in Caribbean women with breast cancer across 4 generations. *JAMA Netw Open* 2024; **7** (10): e2438091. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.38091>
- Obeagu EI, Obeagu GU. Breast cancer: a review of risk factors and diagnosis. *Medicine* 2024; **103** (3): e36905. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036905>
- Lei S, Zheng R, Zhang S, *et al.* Global patterns of breast cancer incidence and mortality: A population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020. *Cancer Commun (Lond)* 2021; **41** (11): 1183–94. <https://doi.org/10.1002/cac2.12207>
- Park WK, Nam SJ, Kim SW, *et al.* The prognostic impact of HER2-low and menopausal status in triple-negative breast cancer. *Cancers* 2024; **16** (14): 2566. <https://doi.org/10.3390/cancers15225361>
- Kim J, Harper A, McCormack V, *et al.* Global patterns and trends in breast cancer incidence and mortality across 185 countries. *Nat Med* 2025; **31** (4): 1154–62. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03502-3>
- International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Estimated numbers of new cases and death from breast cancer from 2022 to 2050, Females, age [0–85+]. Available at: https://gco.iarc.who.int/tomorrow/en/dataviz/trends?multiple_populations=1&cancers=20&populations=903_904_905_908_909_935&group_populations=1&types=0_1&sexes=2
- World Atlas of Obesity 2024; World Obesity Federation: London, UK, 2024. Available at: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2024>
- Janez A, Muzurovic E, Bogdanski P, *et al.* Modern management of cardiometabolic continuum: from overweight/obesity to prediabetes/type 2 diabetes mellitus. Recommendations from the Eastern and Southern Europe Diabetes and Obesity Expert Group. *Diabetes Ther* 2024; **15**: 1865–92. <https://doi.org/10.1007/s13300-024-01615-5>
- Janić M, Janež A, El-Tanani M, Rizzo M. Obesity: recent advances and future perspectives. *Biomedicines* 2025; **13** (2): 368. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13020368>
- World Health Organization. Obesity. 2024. Available at: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1
- García-Estévez L, González-Rodríguez M, Calvo I, *et al.* Obesity, overweight and breast cancer: new clinical data and implications for practice. *Front Oncol* 2025; **15**: 1579876. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1579876>
- García-Estévez L, Cortes J, Perez S, *et al.* Obesity and breast cancer: a paradoxical and controversial relationship influenced by menopausal status. *Front Oncol* 2021; **11**: 705911. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.705911>
- Engin A. Obesity-associated breast cancer: analysis of risk factors and current clinical evaluation. *Adv Exp Med Biol* 2024; **1460**: 767–819. https://doi.org/10.1007/978-3-031-63657-8_26
- World Obesity Federation. World Obesity Atlas. 2023. Available at: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023>
- Dehesh T, Fadaghi S, Seyedi M, *et al.* The relation between obesity and breast cancer risk in women by considering menstruation status and geographical variations: a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health* 2023; **23** (1): 392. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02543-5>
- Ifeanyi E, Uzoma G. Breast cancer: a review of risk factors and diagnosis. *Medicine* 2024; **103** (3): e36905. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036905>
- Schon SB, Cabre HE, Redman LM. The impact of obesity on reproductive health and metabolism in reproductive-age

- females. *Fertil Steril* 2024; **122** (2): 194–203. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.04.036>
24. **Tiainen S, Rilla K, Hämäläinen K, et al.** The prognostic and predictive role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the monocyte-to-lymphocyte ratio in early breast cancer, especially in the HER2+ subtype. *Breast Cancer Res Treat* 2021; **185**: 63–72. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05925-7>
 25. **Heshmat-Gahdarijani K, Sarmadi V, Heidari A, et al.** The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a new prognostic factor in cancers: a narrative review. *Front Oncol* 2023; **13**: 1228076. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1228076>
 26. **Zahorec R.** Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy* 2021; **122** (7): 474–88. https://doi.org/10.4149/BLL_2021_078
 27. **Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L.** Neutrophil to lymphocyte ratio: an emerging marker of the relationships between the immune system and diseases. *Int J Mol Sci* 2022; **23** (7): 3636. <https://doi.org/10.3390/ijms23073636>
 28. **Zhou Q, Dong J, Sun Q, et al.** Role of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *BMJ Open* 2021; **11**: e047957. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047957>
 29. **Ding N, Huang J, Li N, et al.** Roles of neutrophil/lymphocyte ratio in prognosis and in differentiation of potential beneficiaries in HER2-positive breast cancer with trastuzumab therapy. *BMC Cancer* 2020; **20**: 235. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06750-3>
 30. **Bae SJ, Cha YJ, Yoon C, et al.** Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer patients who received neoadjuvant chemotherapy. *Sci Rep* 2020; **10**: 13078. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69965-1>
 31. **Ijichi H, Tajiri W, Koi Y, et al.** Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in postmenopausal breast cancer patients. *J Surg Res* 2024; **296**: 98–105. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2023.11.075>
 32. **Bubnovskaya LM, Samoylenko OA, Verbinenko AV, Ganusevich II.** Tumor-associated adipocytes in the prognostic application of the preoperative ratio of neutrophils and lymphocytes in breast cancer. *Problems and Achievements of Modern Biotechnology. Kharkiv, 2024*: 170–1. https://biotech.nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2024/04/tezy_iv_mizhnarodnoi_naukovo_praktychnoi_internet_konferentsii_problemy.pdf
 33. **Obeagu EI.** Platelet activation in breast cancer: mechanisms and therapeutic opportunities — a narrative review. *Ann Med Surg* 2025; **87** (6): 3356–61. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000003091>
 34. **Anwar SL, Cahyono R, Avanti WS, et al.** Pre-treatment neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as additional markers for breast cancer progression: a retrospective cohort study. *Ann Med Surg* 2021; **63**: 102144. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.01.092>
 35. **Hurmuz P, Ozyigit G, Kilickap S, et al.** Gemcitabine based trimodality treatment in patients with muscle invasive bladder cancer: may neutrophil lymphocyte and platelet lymphocyte ratios predict outcomes? *Urol Oncol* 2021; **39** (6): 368.e19–e29. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.11.006>
 36. **Wang Y, Tang Y, Gao X, et al.** Optimization of prostate cancer patient lymph node staging via the integration of neutrophil-lymphocyte ratios, platelet-lymphocyte ratios, and Ga-PSMA-PET-derived SUVmax values. *Prostate* 2022; **82** (15): 1415–21. <https://doi.org/10.1002/pros.24415>
 37. **Wang L, Zhang K, Feng J, et al.** The progress of platelets in breast cancer. *Cancer Manag Res* 2023; **15**: 811–21. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S418574>
 38. **D'Ambrosi S, Nilsson RJ, Wurdinger T.** Platelets and tumor-associated RNA transfer. *Blood* 2021; **137** (23): 3181–91. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003978>
 39. **Miao S, Zhang Q, Chang W, Wang J.** New insights into platelet-enriched miRNAs: production, functions, roles in tumors, and potential targets for tumor diagnosis and treatment. *Mol Cancer Ther* 2021; **20** (8): 1359–66. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-21-0050>
 40. **Best MG, Sol N, Vancura A, et al.** Swarm intelligence-enhanced detection of non-small-cell lung cancer using tumor-educated platelets. *Cancer Cell* 2017; **32** (2): 238–52. e9. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.07.004>
 41. **Karolczak K, Watala C.** Blood platelets as an important but underrated circulating source of TGFβ. *Int J Mol Sci* 2021; **22** (9): 4492. <https://doi.org/10.3390/ijms22094492>
 42. **Karsten MM, Beck MH, Rademacher A, et al.** VEGF-A165b levels are reduced in breast cancer patients at primary diagnosis but increase after completion of cancer treatment. *Sci Rep* 2020; **10** (1): 3635. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59823-5>
 43. **Ward MP, Kane LE, Norris LA, et al.** Platelets, immune cells and the coagulation cascade: friend or foe of the circulating tumour cell? *Mol Cancer* 2021; **20** (1): 59. <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01347-1>
 44. **Abdel-Hamid NM, Abass, et al.** Matrix metalloproteinase contribution in management of cancer proliferation, metastasis and drug targeting. *Mol Biol Rep* 2021; **48**: 6525–38. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06635-z>
 45. **Wu J, Heemskerk JW, Baaten CC.** Platelet membrane receptor proteolysis: implications for platelet function. *Front Cardiovasc Med* 2021; **7**: 608391.
 46. **Ganusevich II, Samoylenko OA, Verbinenko AV, Tropynina OS.** Platelet gelatinases and survival of breast cancer patients with obesity: the relationship with menopausal status. *Oncology* 2024; **26** (2): 139–45. <https://doi.org/10.15407/oncology.2024.02.139> (in Ukrainian)
 47. **Ganusevich II, Virko SV, Riznichuk VO.** Breast cancer in obesity: menopausal status and redox characteristics of adipose tissue dysfunction. *Oncology* 2023; **25** (2): 115–21. <https://doi.org/10.15407/oncology.2023.02.115> (in Ukrainian)
 48. **Tropynina OS, Ganusevich II.** Platelet gelatinase activity in the course of breast cancer in obesity: dependence on menopausal status. From experimental and clinical pathophysiology to the achievements of modern medicine and pharmacy. *Kharkiv, 2024*: 209–10. <https://pat.nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2024/05/zbirnyk-konf-16.05.24-1.pdf> (in Ukrainian)
 49. **Ganusevich II, Samoylenko OA, Verbinenko AV, Tropynina OS.** Redox state of blood and menopausal status of breast cancer patients with obesity. Abstracts of the Conference “Assessment of Quality of Life in Cancer Patients Covered in Experimental and Clinical Oncology Publications: Challenges and Opportunities”, October 3–4, 2024, Kyiv, Ukraine. *Exp Oncol* 2024; **46** (4): 411. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology/2024.04.410>
 50. **Abdul Rahman H, Zaim SNN, Suhaimi US, Jamain AA.** Prognostic factors associated with breast cancer-specific survival from 1995 to 2022: a systematic review and meta-analysis of 1,386,663 cases from 30 countries. *Diseases* 2024; **12** (6): 111. <https://doi.org/10.3390/diseases12060111>
 51. **Zhou Y, Yu S, Zhu L, et al.** Molecular biomarkers for the prognosis of breast cancer: role of amino acid metabolism genes. *J Physiol Biochem* 2025. <https://doi.org/10.1007/s13105-025-01088-5>

52. Gao W, Yao Y, Gao Q, *et al.* Impact of serum lipids on prognosis in breast cancer patients: a systematic review and

meta-analysis. *World J Surg Onc* 2025; **23**: 234. [https://doi.org/ 10.1186/s12957-025-03875-2](https://doi.org/10.1186/s12957-025-03875-2)

**PROMISING APPROACHES
IN PREDICTING THE COURSE
OF BREAST CANCER IN OVERWEIGHT
(review of literature data
and our own research)**

*I.I. Ganusevich, L.B. Bubnovskaya,
O.A. Samoylenko, O.S. Tropykina*

*R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology,
Oncology and Radiobiology of the NAS of Ukraine,
Kyiv, Ukraine*

Summary. The authors reviewed, analyzed and summarized the data of modern scientific literature and the results of their own research on promising approaches to the prognosis of breast cancer (BC) in overweight women. In particular, the article discusses the role of blood biomarkers, namely the ratio of neutrophils to lymphocytes, platelets and their gelatinases, in predicting the course of breast cancer in obesity. Breast cancer is one of the most common malignant tumours in women, and its development is caused by both genetic and modified risk factors, with special attention paid to hormonal and reproductive aspects

in overweight patients. Obesity is considered as one of the factors that worsens the results of breast cancer treatment, especially in postmenopausal women. It is noted that an excess of adipose tissue contributes to the development of a pro-inflammatory state that affects the aggressiveness of the tumour. Special attention is also paid to the role of systemic inflammation, which is characterized, in particular, by the ratio of neutrophils to lymphocytes, high levels of which are associated with poor survival rates in breast cancer patients, especially in postmenopausal women. The role of platelets in predicting the course of the tumour is also discussed, in particular through the regulation of angiogenesis and metastasis.

Keywords: breast cancer, obesity, neutrophil to lymphocyte ratio, platelet gelatinase.

Адреса для листування:

О.С. Тропиніна
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології, онкології
і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
E-mail: lena.tropynina@gmail.com

Одержано: 23.06.2025