

## ძუძუს ინვაზიური სადინროვანი კარცინომის შედარებითი ფენოტიპური მახასიათებლები ძირითად კერას, სიმსივნურ უჯრედულ მიკროკლასტერებსა და მეტასტაზურ ლიმფურ კვანძებში Luminal A და Luminal B მოლეკულური ქვეტიპებში

შოთა კეპულაძე<sup>1</sup>; ირაკლი კობრიძე<sup>2</sup>; გიორგი ბურკაძე<sup>3</sup>

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, დოქტორანტი

<sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ონკოლოგიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი

<sup>3</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი

### აბსტრაქტი

კვლევა მოიცავდა ფორმალინში დაფიქსირებულსა და პარაფინში ჩაყალიბებულ (FFPE) ქსოვილებს საერთო ჯამში ძუძუს ინვაზიური სადინროვანი კარცინომის (NST) 55 შემთხვევას. კვლევის განხორციელებისთვის შემუშავდა შემდეგი ალგორითმი იმუნოჰისტოქიმიური კვლევისა და შესაბამისი ანტისხეულების გამოყენებით: ვიმენტინი; ბეტა-კატენინი; E - კადჰერინი; ესტროგენი; პროგესტერონი და Her2, Ki67; სიმსივნის „ბადინგი“ შეფასებული იქნა H&E შედეგებზე ანათლებში კომპიუტერული პროგრამის Qupath-ის გამოყენებით (ვერსია 0.3.2). ესტროგენის ექსპრესია განსხვავებულია ძირითად კერასა და სიმსივნურ უჯრედულ მიკროკლასტერებში და მისი ექსპრესია მკვეთრად შემცირებულია ძუძუს Luminal B მოლეკულური ქვეტიპში. ვიმენტინისა და ბეტა კატენინის ექსპრესია მსგავსი ცვლილებებით ხასიათდება მათი რაოდენობა მკვეთრად მაღალია სიმსივნურ მიკროკლასტერებში ძირითად კერასა და მეტასტაზურ ლიმფურ კვანძებთან შედარებით, რაც ჩვენი აზრით შესაძლებელია წარმოადგენდეს ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის გამოვლინებას. პროლიფერაციული აქტივობის ცვლილებების დინამიკა გვიჩვენებს, რომ პროლიფერაციული აქტივობა ყველაზე ნაკლებია სიმსივნურ უჯრედულ მიკროკლასტერებში, რაც შეიძლება განხილულ იქნას ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის არაპირდაპირ მაჩვენებლად.

**საკვანძო სიტყვები:** ძუძუს კიბო; ეპითელურ მეზენქიმური ტრანსფორმაცია; სიმსივნის ბადინგი (TB);

ძუძუს კიბო წარმოადგენს ქალთა პოპულაციაში ყველაზე ხშირ ავთვისებიან სიმსივნეს და ასევე მსოფლიოს მასშტაბით სიმსივნესთან ასოცირებული სიკვდილობის მეორე მიზეზს [1]. ძუძუს კიბო არის ჰეტეროგენული დაავადება და სხვადასხვა ფაქტორი განაპირობებს მის პროგნოზსა თუ მკურნალობაზე განსხვავებულ მგრძობელობას [2]. ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია არის კომპლექსური უჯრედული პროგრამა, რომლის დროსაც ეპითელური უჯრედები იძენენ მეზენქიმურ ფენოტიპს მათ შორის მოძრობის უნარს, რითაც აიხსნება მათი შემდგომი ინვაზირება და მეტასტაზირება. განირჩევა სამი სახის EMT პროგრამა: ტიპი 1 კავშირშია ემბრიოგენეზის, გასტრულაციისა და ნერვული მილის ფორმირებასთან; ტიპი 2 - ქსოვილის რეგენრაციისა და ჭრილობის შეხორცებასთან; ტიპი 3 ასოცირებულია ავთვისებიან სიმსივნებთან, სიმსივნის ინვაზიასთან და მეტასტაზირებასთან [1,2,3].

მორფოლოგიურად EMT ხასიათდება ეპითელური უჯრედების დედიფერენციაციით ეპითელური უჯრედებიდან მეზენქიმურ ფენოტიპზე; შემცირებული E-კადჰერინის და გაზრდილი N-კადჰერინის ექსპრესიით, ასევე ვიმენტინისა და სხვადასხვა პროტეაზების გაძლიერებული ექსპრესიით.

EMT მიჩნეულია როგორც კრიტიკული-გარდამავალი საფეხური სიმსივნის პრეინვაზიურიდან ინვაზიურ მდგომარეობაში პროგრესიაში, ასევე სიმსივნის ორგანოში ლოკალიზებული ფორმიდან მის ვრცელ დისემინირებულ-მეტასტაზირებულ დაავადებამდე [4] გარდაქმნაში.

არსებობს მოსაზრება რომ ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია არ არის აუცილებელი საფეხური მეტასტაზირების პროცესში, ის უფრო მეტად წარმოადგენს გარდამავალ მდგომარეობას.

კვლევებმა აჩვენა, რომ სიმსივნური უჯრედების მიგრაციის შემდგომ ისინი გადიან საწინააღმდეგო პროცესს მეზენქიმურ-ეპითელურ ტრანსფორმაციას (MET). MET არის მდგომარეობა როცა მეზენქიმური უჯრედები უკან იბრუნებენ ეპითელურ ფენოტიპს, განსაკუთრებით კი დისტანციურ მეტასტაზირებულ უბნებში [2].

EMT-ის ძირითადი რეგულატორი მედიატორები მოიცავს TGF- $\beta$ , Notch და Wnt სასიგნალო გზებს; თუმცა ასევე განპირობებულია სიმსივნური მიკროგარემოს ეფექტებით, როგორცაა ჰიპოქსია და სხვადასხვა მოლეკულების ექსპრესია (miRNAs) [5,6].

მოწოდებულია ჰიპოთეზა იმის შესახებ, რომ ესტროგენული რეცეპტორის (ER) დაკარგვა განაპირობებს უჯრედთა ტრანს-დიფერენციაციას ეპითელურიდან მეზენქიმურ ფენოტიპზე და მათ გაზრდილი აგრესიულობისა და მეტასტაზირების პოტენციალს [9]. ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის თავისებურებები ნაკლებადაა შესწავლილი ძუძუს კიბოს მოლეკულურ ქვეტიპებში: Luminal A, Luminal B; Her2 პოზიტიური და სამმაგად ნეგატიურში;

მოლეკულური მექანიზმები, რომელიც საფუძვლად უდევს მეზენქიმურ ფენოტიპად ტრანსფორმაციას ბუნდოვანი რჩება. თუმცა, ზოგიერთი კვლევით დასტურდება KRAS უფრო გამობატული აქტივაცია სხვა მოლეკულურ ტიპებთან შედარებით, რაც მიუთითებს KRAS-ის მნიშვნელოვან როლს მეზენქიმური ფენოტიპის ჩამოყალიბებაში, რასაც ის ახორციელებს SNAI2-ის ექსპრესიით [4]. მსგავსი ჰისტოლოგიური და კლინიკური ინფორმაცია კიდევ ერთხელ ხაზს უსვამს ძუძუს კიბოს ბიოლოგიურ ჰეტეროგენულობას [4].

სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერები (Tumor budding) წარმოადგენს პათოლოგიურ ფენომენს რომელიც ნანახია ბევრ სხვადასხვა სიმსივნეში[2]–[4]. მიუხედავად იმისა, რომ მისი ზუსტი განმარტება საკამათოა და განსხვავდება სხვადასხვა კვლევაში, სადღეისოდ შეჯერებული შეთანხმების მიხედვით სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერები (TB) არის მცირე სიმსივნურ უჯრედული ჯგუფები ან შესაძლოა ინდივიდუალური სიმსივნური უჯრედებიც, რომლებიც სიმსივნის ძირითადი მასისაგან ინვაზიის ხაზზე განცალკევებულად მდებარეობენ. ისინი შესაძლოა განირჩეოდნენ როგორც სიმსივნის ძირითად კერაში (ინტრა-სიმსივნური) ასევე სიმსივნის ძირითადი მასის პერიფერიულ ნაწილში (პერიფერიული სიმსივნური). თავდაპირველად სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერები შესწავლილ იქნა მსხვილი ნაწლავის სიმსივნეებში, თუმცა სულ უფრო მეტი კვლევა ავლენს მის შესაძლო პროგნოზულ ღირებულებას ისეთ ორგანოთა სიმსივნეებში როგორცაა პანკრეასის, საყლაპავის, ხორხის, ძუძუსა და სხვა [4]–[9]. ზოგიერთი კვლევის თანახმად, ძუძუსა და სხვა ორგანოთა სიმსივნეებში სიმსივნის მიკროკლასტერების მაღალი მაჩვენებელი ასოცირებული იყო ლიმფოვასკულურ ინვაზიასთან (LVI) და/ან ასევე ლიმფური კვანძების მეტასტაზურ დაზიანებასთან [8]. ამას გარდა, ბევრი კვლევა მიუთითებს რომ სხვადასხვა სიმსივნის შემთხვევაში, სიმსივნის მიკროკლასტერების მაღალი ციფრი ასოცირებულია სიმსივნისგან განკურნების დაბალ მაჩვენებელთან. ზოგიერთი კვლევის თანახმად სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერები (TB) ასევე კავშირშია ისეთ პათოლოგიურ ფაქტორებთან როგორცაა სიმსივნის უფრო დიდი ზომა, ლიმფოვასკულური ინვაზია, თუმცა მას შესაძლოა ასევე ქონდეს დამოუკიდებელი პროგნოზული ღირებულება.

სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების ვასკულურ ინვაზიასთან მრავალი კვლევით გამოვლენილმა ასოციაციამ განაპირობა ის მტკიცება, რომ ეს უჯრედები ჩართული არიან ადრეულ მეტასტაზირების პროცესში ეპითელიურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის გავლის გზით (EMT)[10], [11].

ცნობილია, რომ სიმსივნური უჯრედები, რომლებიც გაივლიან EMT ტრანსფორმაციას არიან უფრო ინვაზიურები და ხასიათდებიან, როგორც მეტასტაზირების მეტი პოტენცილით, ასევე აღინიშნება სიმსივნური პაციენტების ზოგადი გადარჩენადობის ნაკლები მაჩვენებელი. [10], [12]–[16]. ამ პროცესის ადრეულ ეტაპზე მყოფი სიმსივნური უჯრედებზე ზემოქმედებას გააჩნია დიდი კლინიკური ღირებულება, რადგანაც ძუძუს სიმსივნის მქონე პაციენტების 30%ში

სიმსივნის მეტასტაზირება ჯერ კიდევ რჩება ლეტალური გამოსავლის მთავარ მნიშვნელოვან მიზეზად. პაციენტის გადარჩენადობისა და ზოგადი გამოსავლის გასაუმჯობესებლად, მეტასტაზირების პროცესის ბლოკირება ახალი დამიზნებითი მკურნალობის საშუალებებით, გააუმჯობესებს მაღალი ინვაზიურობისა და აგრესიულობის მქონე სიმსივნეების უკეთეს გამოსავალს.

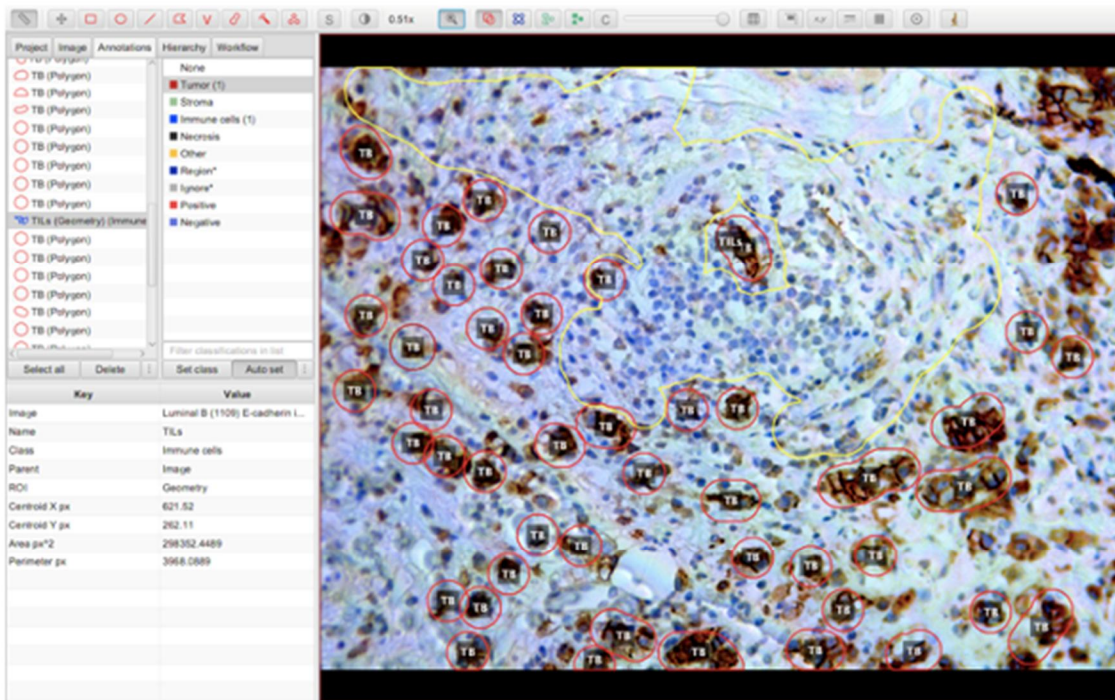
## მასალა და მეთოდები

კვლევა მოიცავდა ფორმალინში დაფიქსირებულსა და პარაფინში ჩაყალიბებულ (FFPE) საერთო ჯამში 55 შემთხვევას რომელთაგანაც ძუძუს ინვაზიური სადინროვანი კარცინომის Luminal A მოლეკულური ტიპი წარმოადგენს 33 შემთხვევას ხოლო 22 – Luminal B. არაპერსონიფიცირებული საკვლევი პარაფინის ბლოკები ამოღებულ იქნა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სასწავლო, სამეცნიერო და დიაგნოსტიკური ლაბორატორიის არქივიდან. ძუძუს სიმსივნის შემთხვევები დიაგნოსტირებული იყო 2017-2021 წლებში. კვლევისთვის შემუშავდა შემდგომი ალგორითმი (იხილეთ ცხრილი1-3): შეფასდა სიმსივნის საკვლევი კერის ზომა; ლიმფური კვანძების მდგომარეობა; სიმსივნის ჰისტოლოგიური დიფერენციაცია St. Gallen 2013 criteria [18]; როგორც ძირითად კერაში ასევე სიმსივნურ უჯრედულ მიკროკლასტერებსა და მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში; პროლიფერაციის ინდექსი ki67; E-კადჰერინის, ვიმენტინისა და ბეტა-კატენინის ექსპრესია ესტროგენული და პროგესტერინული რეცეპტორები, Her2 (განხორციელდა იმუნოჰისტოქიმიური ტექნოლოგიით Antibody Clones: ER-clone:6F11; PR-clone:16; HER2-clone: CB11; Ki67-clone:MM1; Vimentin – clone:V9; E-cadherin – clone:36B5; Beta-Catenin Clone:17C2; ვიზუალიზაციის სისტემა - Novolink™ Max Polymer Detection System). კვლევა მხარდაჭერილია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ეთიკის კომისიის მიერ.

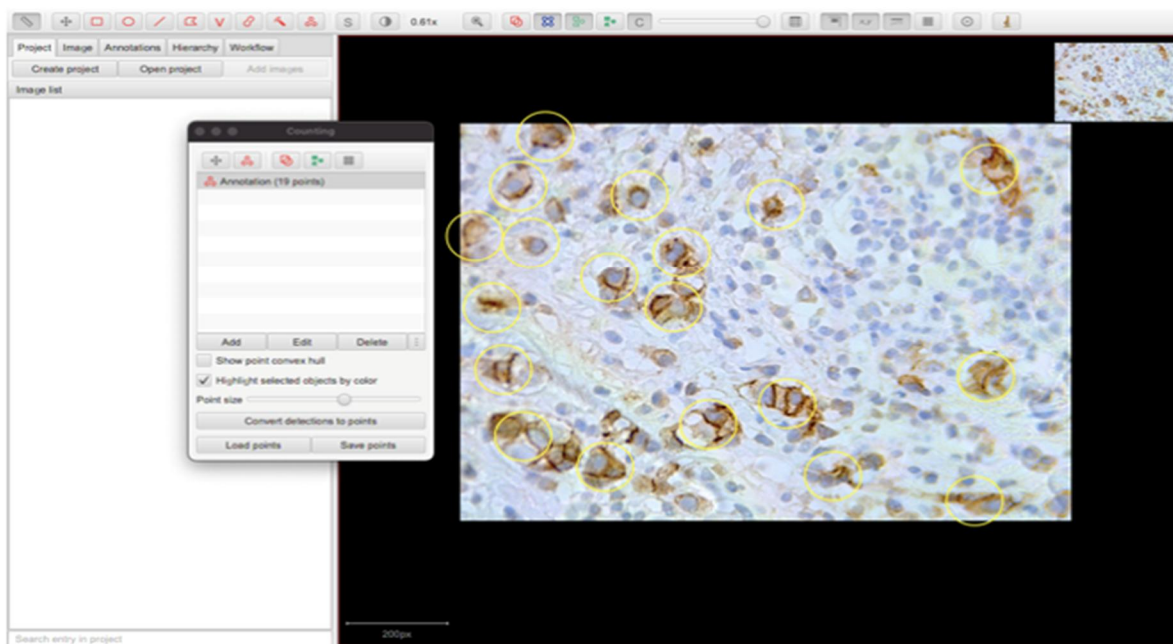
რაოდენობრივი შეფასებისათვის გამოყენებული იყო H&E ტექნოლოგიით შეღებილ ანათლებზე ციფრული პათოლოგიის კომპიუტერული პროგრამა QuPath.

სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების ინდექსი (TB - ინდექსი) შეფასებული იქნა H&E ტექნოლოგიით შეღებილ ანათლებში ორი დამოუკიდებელი პათოლოგ-ანატომის მიერ (თ.მ; გ.ბ). H&E ანათლები დასკანერდა, ფოტოგრაფირდა და რაოდენობრივად შეფასდება ციფრულ პლათფორმაზე QuPath- Quantitative Pathology & Bioimage Analysis კომპიუტერული მხარდაჭერის პროგრამა ვერსია 0.3.2. [19] იხილეთ სურათი 1 და 2).

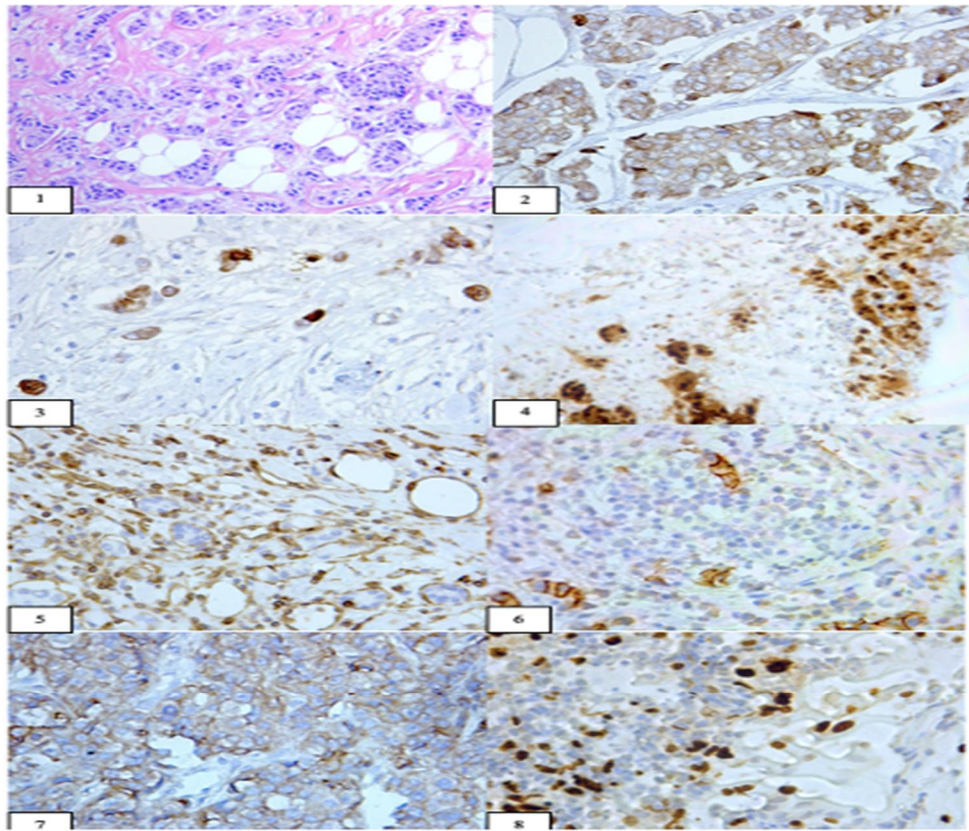




სურათი 1: Qupath H&E; სისივზურ უჯრედული მიკროკლასტერების შეფასება – შემთხვევის ნომერი 15



სურათი 2: HPF 400X H&E - სიმსივზურ უჯრედული მიკროკლასტერების შეფასება; შემთხვევის ნომერი 12



**სურათი 3:** 1. H&E სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების რიცხვი >9; 2. IHC: ბეტა-კატენინის ექსპრესია სიმსივნურ უჯრედულ კერაში 400X; 3. IHC, ბეტა-კატენინის ექსპრესია სიმსივნურ უჯრედულ მიკროკლასტერებში 400X; 4. IHC ER ექსპრესია სიმსივნურ უჯრედულ მიკროკლასტერებში 400X; 5. IHC, Vimentin ექსპრესია სიმსივნურ უჯრედულ მიკროკლასტერებში 400X; 6. IHC, E-cadherin ექსპრესია სიმსივნურ უჯრედულ მიკროკლასტერებში 400X; 7. IHC, E-cadherin ექსპრესია ლიმფურ კვანძებში 400X; 8. IHC, Ki-67 ექსპრესია სიმსივნურ უჯრედულ მიკროკლასტერებში 400X;

სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების შესაფასებლად გამოყენებული იქნა რეკომენდაცია მიღებული საერთაშორისო სიმსივნის „ბადინგის“ 2016 წლის კონსენსუსის თანახმად International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016[20]. სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების (TB) განმარტება და შეფასება: გამოყენებული იქნა შემდეგი განმარტება: ერთეული იზოლირებული სიმსივნური უჯრედები და/ან 5 სიმსივნურ უჯრედამდე შემდგარი უჯრედული კლასტერები [20].

H&E და იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგების ინტერპრაცია განხორციელდა ორი დამოუკიდებელი პათოლოგ-ანატომის მიერ (თ.მ; გ.ბ). რაოდენობრივი მონაცემები დამუშავდა შესაბამისი სტატისტიკური მეთოდების გამოყენებით: კორელაცია განისაზღვრა Spearman's rank test -ის მიხედვით ხოლო შედარებითი ანალიზისთვის ჯგუფებს შორის გამოყენებული იქნა Mann-Whitney და Kruskal-Wallis ტესტი. მგრძობელობა და სპეციფიურობა შეფასდა 95% იანი სარწმუნოების ინტერვალით. P რიცხვი <0.05 განხილულ იქნა სტატისტიკურად სარწმუნოდ. ყველა სტატისტიკური დამუშავება განხორციელდა SPSS statistical software V20.0-ის საშუალებით.



## შედეგები და განხილვა

ძუძუს ინვაზიური სადინროვანი კარცინომის Luminal A მოლეკულური ტიპის შესწავლილი 33 შემთხვევაში მაღალდიფერენცირებული ინვაზიური სადინროვანი კარცინომა Grade 1 წარმოდგენილი იყო 3 შემთხვევაში (9,1%); ზომიერად დიფერენცირებული Grade 2 – 11 შემთხვევაში (33.3%); დაბალდიფერენცირებული Grade 3 – 19 შემთხვევაში (57.6%); Luminal A მოლეკულური ტიპის 33 შემთხვევიდან სიმსივნის ძირითად კერაში ესტროგენის რეცეპტორის ექსპრესია უჯრედთა 0-10%-ში აღინიშნება 7 შემთხვევაში (21.2%); 11-50% - 12 შემთხვევაში (36.4%), ხოლო >51% - 14 შემთხვევაში (42.4%); პროგესტერონის რეცეპტორის ექსპრესია აღინიშნებოდა უჯრედთა 0-10%-ში 10 შემთხვევაში (30.3%); 11-50%-ში 12 შემთხვევაში (36.4); >51%-ში 14 შემთხვევაში (42.4%); ვიმენტინის ექსპრესია აღინიშნებოდა უჯრედთა 0-10%-ში 6 შემთხვევაში (18.2%); 11-50%-ში და >51%-ში ვიმენტინის ექსპრესია არ გამოვლინდა. ძუძუს ინვაზიური სადინროვანი კარცინომის ძირითად კერაში ზეტა კატენინის ექსპრესია 0-10%-ში აღინიშნებოდა 7 შემთხვევაში (21.2%); ზეტა კატენინის ექსპრესია 11-50% და >51%-ში არ გამოვლინდა არცერთ შემთხვევაში; პროლიფერაციული ინდექსი Ki-67 1-3%-მდე ინტერვალში აღინიშნა 33 შემთხვევიდან 3 შემთხვევაში (9.1%), 4-9%-მდე ინტერვალში 8 შემთხვევაში (24.2%); 9-14%-მდე ინტერვალში 22 შემთხვევაში (66.7%), >14 % პროცენტზე არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლენილა.

Luminal B მოლეკულური ტიპის შესწავლილი 22 შემთხვევიდან მაღალდიფერენცირებული ინვაზიური სადინროვანი კარცინომა Grade 1 წარმოდგენილი იყო 3 შემთხვევაში (13.6%); ზომიერად დიფერენცირებული Grade 2 -12 შემთხვევაში (54.5%); დაბალ დიფერენცირებული Grade 3 – 7 შემთხვევაში (31.8%); Luminal B მოლეკულური ტიპის 22 შემთხვევიდან სიმსივნის ძირითად კერაში ესტროგენის რეცეპტორის ექსპრესია უჯრედთა 0-10%-ში აღინიშნება 5 შემთხვევაში (22.7%); 11-50% - 9 შემთხვევაში (40.9%), ხოლო >51% - 8 შემთხვევაში (36.4%); პროგესტერონის რეცეპტორის ექსპრესია აღინიშნებოდა უჯრედთა 0-10%-ში 4 შემთხვევაში (18.2%); 11-50%-ში 11 შემთხვევაში (50.0%); >51%-ში 7 შემთხვევაში (31.8%); ვიმენტინის ექსპრესია აღინიშნებოდა უჯრედთა 0-10%-ში 9 შემთხვევაში (40.9%); 11-50%-ში და >51%-ში ვიმენტინის ექსპრესია არ გამოვლინდა. ზეტა კატენინის ექსპრესია 0-10%-ში აღინიშნებოდა 11 შემთხვევაში (50.0%); ზეტა კატენინის ექსპრესია 11-50% და >51%-ში არ გამოვლინდა არცერთ შემთხვევაში; პროლიფერაციული ინდექსი Ki67-ის ექსპრესია 1-3%-მდე ინტერვალში არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლენილა, 4-9%-მდე ინტერვალში აღინიშნებოდა 1 შემთხვევაში (4.5%) 9-14%-მდე ინტერვალში 3 შემთხვევაში (13.6%) ხოლო 18 შემთხვევაში აღინიშნება >14%ზე (ცხრილი 1).

ცხრილი 1: სიმსივნის ძირითადი კერის მახასიათებლები (n=55) Table 1						
	მახასიათებლები	Luminal A			Luminal B	
		მოდულური ტიპი	N	%	N	%
სიმსივნის ძირითადი კერა	Nottingham Grade	Luminal	33.0	60.0	22.0	40.0
		Grade 1	3	9.1	3	13.6
		Grade 2	11	33.3	12	54.5
	ER - ესტროგენი	Grade 3	19	57.6	7	31.8
		0-10%	7	21.2	5	22.7
		11-50%	12	36.4	9	40.9
	PR - პროგესტერონი	>51%	14	42.4	8	36.4
		0-10%	10	30.3	4	18.2
		11-50%	12	36.4	11	50.0
	ვიმენტინი	>51%	11	33.3	7	31.8
		0-10%	6	18.2	9	40.9
		11-50%	0	0.0	0	0.0
	ბეტა-კატენინი	>51%	0	0.0	0	0.0
0-10%		7	21.2	11	50.0	
11-50%		0	0.0	0	0.0	
Ki67	>51%	0	0.0	0	0.0	
	1-3%	3	9.1	0	0.0	
	4-9%	8	24.2	1	4.5	
	9-14%	22	66.7	3	13.6	
		14 >%	0	0.0	18	81.8

Luminal A მოლეკულური ტიპის ძუძუს ინვაზიურ სადინროვან კარცინომების შესწავლილ 33 შემთხვევაში სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების დაბალი მაჩვენებელი (TB: 0-5) გამოვლინდა 6/33 შემთხვევაში (18.2%); 6 შემთხვევიდან ესტროგენის ექსპრესია 11-50 % ინტერვალში აღინიშნება 2 შემთხვევაში (33.3%); ხოლო 51% 4 შემთხვევაში (66.7%); პროგესტერონის რეცეპტორის ექსპრესია 11-50% ინტერვალში აღინიშნებოდა 3 შემთხვევაში (50.0%); 51%> ინტერვალში 3 შემთხვევაში (50.0%). ვიმენტინის ექსპრესია 0-1% ინტერვალში აღინიშნებოდა 2 შემთხვევაში (33.3%); 1-10%-ში 3 შემთხვევაში (50.0%); 11-50%-ში - 1 შემთხვევაში (16.7%); ბეტა კატენინის ექსპრესია 0-1% ინტერვალში 3 შემთხვევაში (50.0%); 1-10% ინტერვალში აღინიშნება 2 შემთხვევაში (33.3%); 11-50% - 1 შემთხვევაში (16.7); E-კადჰერინის ექსპრესია აღინიშნებოდა 11-50% ინტერვალში 2 შემთხვევაში (33.3); 51%> ინტერვალში 4 შემთხვევაში (66.7%); პროლიფერაციული ინდექსის Ki67-ის ექსპრესია 4-9%-ში აღინიშნებოდა 1 შემთხვევაში (16.7%); 9-14%-ში 5 შემთხვევაში (83.3%);



სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების ზომიერი მაჩვენებელი (TB: 5-9) აღინიშნებოდა 18/33 შემთხვევაში (54.5%); 18 შემთხვევიდან ესტროგენის რეცეპტორის ექსპრესია 11-50% ინტერვალში აღინიშნებოდა 7 შემთხვევაში (38.9%); 51% ინტერვალში 11 შემთხვევაში (61.1%); პროგესტერონის რეცეპტორის ექსპრესია 11-50% ინტერვალში 10 შემთხვევაში (55.6%) ხოლო >51% 8 შემთხვევაში (44.4%); ვიმენტინის ექსპრესია 0-1% ინტერვალში აღინიშნებოდა 4 შემთხვევაში (22.2%); 1-10% 11 შემთხვევაში (61.1%) 11-50% ინტერვალში 3 შემთხვევაში (16.7%) >51%-ზე ვიმენტინის ექსპრესია არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლინდა; ბეტა კატენინის ექსპრესია 0-1% ინტერვალში აღინიშნებოდა 5 შემთხვევაში (27.8%) ხოლო 1-10% ინტერვალში 9 შემთხვევაში (50.0%); 11-50% ინტერვალში 4 შემთხვევაში (22.2%), >51%-ზე ბეტა კატენინის ექსპრესია არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლინდა. E-კადჰერინის ექსპრესია აღინიშნებოდა 18 შემთხვევიდან 11-50% ინტერვალში 8 შემთხვევაში (44.4%) ხოლო >51%-ზე 10 შემთხვევაში (55.6%), 1-10% და 0-1% ინტერვალში E-კადჰერინის ექსპრესია არ გამოვლინდა. პროლიფერაციული ინდექსი Ki67-ის ექსპრესია 18 შემთხვევიდან 1-3% ინტერვალში აღინიშნებოდა 3 შემთხვევაში (16.7%), 4-9% - 6 შემთხვევაში (33.3%) 9-14% - 9 შემთხვევაში (50.0%) <14%-ზე პროლიფერაციული ინდექსი არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლინდა.

სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების მაღალი მაჩვენებელი (TB: >9) აღინიშნებოდა 9/33 შემთხვევაში (27.3%); 9 შემთხვევიდან ესტროგენის რეცეპტორის ექსპრესია 1-10% ინტერვალში აღინიშნებოდა 6 შემთხვევაში (66.7%) ხოლო 11-50% ინტერვალში აღინიშნებოდა 3 შემთხვევაში (33.3%) >51% ინტერვალში ესტროგენის რეცეპტორის ექსპრესია არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლინდა. პროგესტერონის რეცეპტორის ექსპრესია 1-10% ინტერვალში აღინიშნებოდა 4 შემთხვევაში (44.4%) 11-50% ინტერვალში 5 შემთხვევაში (55.6%) ხოლო >51%-ზე პროგესტერონის რეცეპტორის ექსპრესია არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლინდა. ვიმენტინის ექსპრესია 0-1% ინტერვალში აღინიშნა 2 შემთხვევაში (22.2%), 1-10% ინტერვალში 3 შემთხვევაში (33.3%) 11-50% - 4 შემთხვევაში (44.4%) ხოლო >51% ინტერვალში ვიმენტინის ექსპრესია არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლინდა. ბეტა კატენინის ექსპრესია 0-1% ინტერვალში აღინიშნა 1 შემთხვევაში (11.1%) 1-10% მდე ინტერვალში 2 შემთხვევაში (22.2%), 11-50% მდე - 6 შემთხვევაში (66.7%) ხოლო >51%-ზე ბეტა კატენინის ექსპრესია არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლინდა. E-კადჰერინის ექსპრესია 0-1% და 1-10% ინტერვალში არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლინდა. რაც შეეხება 11-50% მდე ინტერვალს აღინიშნა 8 შემთხვევაში (44.4%) ხოლო >51% - 10 შემთხვევაში (55.6%). პროლიფერაციული ინდექსი Ki 67-ის ექსპრესია 1-3%-მდე ინტერვალში აღინიშნა 4 შემთხვევაში (44.4%) 4-9% - 2 შემთხვევაში (22.2%), 9-14% ასევე 2 შემთხვევაში (22.2%) Ki67-ის ექსპრესია >14%-ზე არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლინდა.

Luminal B მოლეკულური ტიპის ძუძუს ინვაზიურ სადინროვან კარცინომების შესწავლილ 22 შემთხვევაში სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების დაბალი მაჩვენებელი (TB :0-5) გამოვლინდა 3/22 შემთხვევაში (13.6%); რომელთაგანაც ესტროგენის რეცეპტორის ექსპრესია 1-

10% ინტერვალში აღინიშნებოდა 2 შემთხვევაში (66.7%), ხოლო 11-50% ინტერვალში 1 შემთხვევაში (33.3%) >51%-ზე ესტროგენის რეცეპტორის ექსპრესია არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლინდა. პროგესტერონის რეცეპტორის ექსპრესია 1-10% ინტერვალში გამოვლინდა 1 შემთხვევაში (33.3%), ხოლო 11-50% ინტერვალში 2 შემთხვევაში (66.7%), >51%-ზე პროგესტერონის რეცეპტორის ექსპრესია არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლენილა. ვიმენტინის ექსპრესია 0-1%მდე ინტერვალში აღინიშნა 1 შემთხვევაში (33.3%), 11-50% მდე ინტერვალში აღინიშნა 2 შემთხვევაში (66.7%) ხოლო 1-10% მდე ინტერვალში ასევე >51%-ზე არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლენილა. ბეტა კატენინის ექსპრესია 0-1%მდე ინტერვალში აღინიშნა 1 შემთხვევაში (33.3%), 1-10%მდე ინტერვალში აღინიშნება ასევე 1 შემთხვევაში (33.3%), 11-50%მდე - 1 შემთხვევაში (33.3) >51%-ზე ბეტა კატენინის ექსპრესია არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლენილა. E-კადჰერინის ექსპრესია 11-50% ინტერვალში აღინიშნა 3 შემთხვევაში (100%) 0-1%, 1-10% და >51% ინტერვალში E-კადჰერინის ექსპრესია არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლენილა. პროლიფერაციული ინდექსი Ki67-ის ექსპრესია აღინიშნა 9-14%ინს ინტერვალში 1 შემთხვევაში (33.3%) ასევე >14%-ზე 2 შემთხვევაში (66.7%) 4-9% ინტერვალსა და 1-3%-ში არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლენილა.

სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების ზომიერი მაჩვენებელი (TB: 5-9) აღინიშნა 5/22 შემთხვევაში (22.7%); რომელთაგანაც ესტროგენის რეცეპტორის ექსპრესია 1-10%მდე ინტერვალში აღინიშნა 3 შემთხვევაში (60%), ხოლო 11-50%მდე 2 შემთხვევაში (40.0%) >51%-ზე ესტროგენის რეცეპტორის ექსპრესია არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლენილა. პროგესტერონის რეცეპტორის ექსპრესია 1-10%მდე ინტერვალში აღინიშნა 2 შემთხვევაში (40%) ხოლო 11-50%მდე 3 შემთხვევაში (60.0%) >51%-ზე პროგესტერონის რეცეპტორის ექსპრესია არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლენილა. ვიმენტინის ექსპრესია 0-1%მდე ინტერვალში აღინიშნა 1 შემთხვევაში (20.0%) 11-50% ინტერვალში აღინიშნა 4 შემთხვევაში (80%) 1-10მდე ინტერვალში და ასევე >51%-ზე ვიმენტინის ექსპრესია არ გამოვლენილა არცერთ შემთხვევაში. ბეტა კატენინის ექსპრესია 0-1%მდე აღინიშნა 1 შემთხვევაში (20%) 1-10%მდე 1 შემთხვევა (20%) 11-50%მდე აღინიშნა 3 შემთხვევაში (60%) ხოლო >51%-ზე მეტი არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლენილა. E-კადჰერინის ექსპრესია 1-10%მდე ინტერვალში აღინიშნა 1 შემთხვევაში (20%) 11-50% ინტერვალში 4 შემთხვევაში (80%) 0-1% და >51%-ზე E-კადჰერინის ექსპრესია არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლენილა. პროლიფერაციული ინდექსი Ki67-ის ექსპრესია 9-14% მდე 2 შემთხვევაში (40%), >14%-ზე აღინიშნა 3 შემთხვევაში (60%) 1-3% და 4-9%მდე ინტერვალში არცერთი შემთხვევაში არ გამოვლენილა. სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების მაღალი მაჩვენებელი (TB: >9) აღინიშნა 14/22 შემთხვევაში (63.6%); რომელთაგანაც ესტროგენის რეცეპტორის ექსპრესია 1-10%მდე ინტერვალში აღინიშნა 10 შემთხვევაში (71.4%) , 11-50%მდე 4 შემთხვევაში (28.6%), >51%-ზე არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლენილა. პროგესტერონის რეცეპტორის ექსპრესია 1-10%მდე ინტერვალში აღინიშნა 9 შემთხვევაში (64.3%), 11-50%მდე აღინიშნა 5 შემთხვევაში (35.7%), >51%-ზე არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლენილა. ვიმენტინის

ექსპრესია 0-1% ინტერვალში აღინიშნა 2 შემთხვევაში (14.3%) 11-50%მდე აღინიშნა 5 შემთხვევაში (35.7%) >51%-ზე - 7 შემთხვევაში (50.0%). 1-10%მდე ვიმენტინის ექსპრესია არცერთ ჯგუფში არ დაფიქსირებულა. ბეტა კატენინის ექსპრესია 0-1%მდე ინტერვალში აღინიშნა 2 შემთხვევაში (14.3%) 11-50%მდე აღინიშნა 3 შემთხვევაში (21.4%) >51% აღინიშნა 9 შემთხვევაში (64.3%). 1-10% ინტერვალში არცერთ შემთხვევაში არ დაფიქსირებულა. E-კადჰერინის ექსპრესია 0-1%მდე აღინიშნა 2 შემთხვევაში (14.3%) 1-10%მდე აღინიშნა 5 შემთხვევაში (35.7%) 11-50%-მდე 7 შემთხვევაში (50.0%) >51%ზე არცერთ ჯგუფში არ გამოვლენილა. პროლიფერაციული ინდექსის Ki-67ის ექსპრესია 4-9%მდე ინტერვალში აღინიშნა 2 შემთხვევაში (14.3%) 9-14%-მდე 4 შემთხვევაში (28.6%) >14%ზე 8 შემთხვევაში (57.1%) (ცხრილი 2).

ცხრილი 2: სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების მახასიათებლები;

		Luminal A - 33						Luminal B - 22					
		TB რიცხვი											
		0-5 Low		5-9 (Medium)		>9 (High)		0-5 Low		5-9 (Medium)		>9 (High)	
N/Frequency		6	18.2	18	54.5	9	27.3	3	13.6	5	22.7	14	63.6
ER	1-10%	0	0	0	0	6	66.7	2	66.7	3	60	10	71.4
	11-50%	2	33.3	7	38.9	3	33.3	1	33.3	2	40	4	28.6
	51%>	4	66.7	11	61.1	0	0	0	0	0	0	0	0
PR	1-10%	0	0	0	0	4	44.4	1	33.3	2	40	9	64.3
	11-50%	3	50	10	55.6	5	55.6	2	66.7	3	60	5	35.7
	51%>	3	50	8	44.4	0	0	0	0	0	0	0	0
ვიმენტინი	0-1%	2	33.3	4	22.2	2	22.2	1	33.3	1	20	2	14.3
	1-10%	3	50	11	61.1	3	33.3	0	0	0	0	0	0
	11-50%	1	16.7	3	16.7	4	44.4	2	66.7	4	80	5	35.7
	51%>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	50
ბეტა-კატენინი	0-1%	3	50	5	27.8	1	11.1	1	33.3	1	20	2	14.3
	1-10%	2	33.3	9	50	2	22.2	1	33.3	1	20	0	0
	11-50%	1	16.7	4	22.2	6	66.7	1	33.3	3	60	3	21.4
	51%>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	64.3
E-კადჰერინი	0-1%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	14.3
	1-10%	0	0	0	0	3	33.3	0	0	1	20	5	35.7
	11-50%	2	33.3	8	44.4	5	55.6	3	100	4	80	7	50
Ki67	51%>	4	66.7	10	55.6	0	0	0	0	0	0	0	0
	1-3%	0	0	3	16.7	4	44.4	0	0	0	0	0	0
	4-9%	1	16.7	6	33.3	2	22.2	0	0	0	0	2	14.3
	9-14%	5	83.3	9	50	2	22.2	1	33.3	2	40	4	28.6
	14 >%	0	0	0	0	0	0	2	66.7	3	60	8	57.1



შესწავლილი Luminal A მოლეკულური ტიპის ძუძუს ინვაზიური სადინროვანი კარცინომის ჯამში 33 შემთხვევის სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების დაბალი მაჩვენებლის (TB: 0-5) მქონე 6 შემთხვევიდან მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში ესტროგენის რეცეპტორის ექსპრესია აღინიშნა 1-10%მდე ინტერვალში 1 შემთხვევაში (16.7%) 11-50%მდე ინტერვალში 2 შემთხვევაში (33.3%) >51%ზე აღინიშნა 3 შემთხვევაში (50.05%) 0-1%მდე ინტერვალში არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლენილა. სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების ზომიერი მაჩვენებლის (TB: 5-9) მქონე 18 შემთხვევიდან მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში ესტროგენის რეცეპტორის ექსპრესია 1-10%მდე ინტერვალში აღინიშნა 3 შემთხვევაში (16.7%), 11-50%მდე- 6 შემთხვევაში (33.3%) ხოლო >51%ზე 9 შემთხვევაში (50.0) 0-1%მდე ინტერვალში ესტროგენის ექსპრესია არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლენილა. სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების მაღალი მაჩვენებლის (TB: >9) მქონე 9 შემთხვევიდან მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში ესტროგენის რეცეპტორის 0-1%მდე ინტერვალში ექსპრესია აღინიშნა 2 შემთხვევაში (22.2%), 1-10%მდე ინტერვალში 6 შემთხვევაში (66.7%) 11-50%მდე 1 შემთხვევაში (11.1%) ხოლო >51%ზე არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლენილა.

შესწავლილი Luminal B მოლეკულური ტიპის ძუძუს ინვაზიური სადინროვანი კარცინომის ჯამში 22 შემთხვევის სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების დაბალი მაჩვენებლის (TB: 0-5) მქონე 3 შემთხვევიდან მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში ესტროგენის რეცეპტორის ექსპრესია 1-10%მდე ინტერვალში აღინიშნა სამივე შემთხვევაში (100.%) ესტროგენის რეცეპტორის ექსპრესია 0-1%; 11-50% და >51%ზე არ გამოვლენილა არცერთ შემთხვევაში. სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების ზომიერი მაჩვენებლის (TB: 5-9) 5 შემთხვევიდან მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში ესტროგენის რეცეპტორის ექსპრესია 1-10%მდე ინტერვალში აღინიშნა 4 შემთხვევაში (80%) ხოლო 11-50%მდე ინტერვალში 1 შემთხვევაში (20%). 0-1%მდე და >51% ინტერვალში ესტროგენის რეცეპტორის ექსპრესია არ გამოვლენილა. სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების მაღალი მაჩვენებლის (TB: >9) 14 შემთხვევიდან მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში ესტროგენის რეცეპტორის ექსპრესია 0-1%მდე ინტერვალში აღინიშნა 3 შემთხვევაში(21.4%) 1-10%მდე ინტერვალში 9 შემთხვევაში (64.3%) ხოლო 11-50%მდე 2 შემთხვევაში (14.3%). >51%ზე ინტერვალში ესტროგენის ექსპრესია არცერთ ჯგუფში არ გამოვლენილა.

გამოკვლეულ Luminal A მოლეკულური ტიპის მქონე ძუძუს ინვაზიური სადინროვანი კარცინომის სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების დაბალი მაჩვენებლის (TB: 0-5) მქონე 6 შემთხვევიდან (6/33) მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში პროგესტერონის რეცეპტორის ექსპრესია 1-10%მდე ინტერვალში აღინიშნა 1 შემთხვევაში (16.7%) ხოლო 11-50%მდე 3 შემთხვევაში (50.0%), >51%ზე აღინიშნა 2 შემთხვევაში (33,3), 0-1%მდე პროგესტერონის ექსპრესია არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლენილა. სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების ზომიერი მაჩვენებლის (TB: 5-9) 18 შემთხვევიდან (18/33) მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში

პროგესტერონის რეცეპტორის ექსპრესია 0-1%მდე ინტერვალში გამოვლინდა 1 შემთხვევაში (5.56%), 1-10%მდე ინტერვალში 3 შემთხვევაში (16.7%), 11-50%მდე ინტერვალში 8 შემთხვევაში 44,4%, >51%-ზე 6 შემთხვევაში (33,3%). სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების მაღალი მაჩვენებლის (TB: >9) მქონე 9 შემთხვევიდან (9/33) მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში პროგესტერონის რეცეპტორის ექსპრესია 0-1%მდე ინტერვალში გამოვლინდა 1 შემთხვევაში (11.1%), 1-10%მდე ინტერვალში 5 შემთხვევაში (55.6%), 11-50%მდე ინტერვალში 3 შემთხვევაში (33,3%), >51%ზე არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლენილა.

გამოკვლევულ Luminal B მოლეკულური ტიპის მქონე ძუძუს ინვაზიური სადინროვანი კარცინომის სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების დაბალი მაჩვენებლის (TB: 0-5) მქონე 3 შემთხვევიდან (3/22) მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში პროგესტერონის რეცეპტორის ექსპრესია 1-10%მდე ინტერვალში გამოვლინდა 2 შემთხვევაში (66,7%) 11-50%მდე ინტერვალში 1 შემთხვევაში (33,3%), 0-1%მდე და >51%ზე არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლენილა. სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების ზომიერი მაჩვენებლის (TB: 5-9) 5 შემთხვევიდან (5/22) მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში პროგესტერონის რეცეპტორის ექსპრესია 1-10%მდე ინტერვალში აღინიშნა 3 შემთხვევაში (60.0%) ხოლო 11-50%მდე ინტერვალში 2 შემთხვევაში (40.0%), 0-1%მდე და >51%-ზე არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლენილა. სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების მაღალი მაჩვენებლის (TB: >9) მქონე 14 შემთხვევიდან მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში პროგესტერონის რეცეპტორის 0-1%მდე ინტერვალში ექსპრესია გამოვლინდა 3 შემთხვევაში (21.4%) 1-10%მდე ინტერვალში 8 შემთხვევაში (57.1%) , 11-50%მდე ინტერვალში 3 შემთხვევაში (21.4%) %), 0-1%მდე და >51%-ზე არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლენილა.

გამოკვლევულ Luminal A მოლეკულური ტიპის მქონე ძუძუს ინვაზიური სადინროვანი კარცინომის სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების დაბალი მაჩვენებლის (TB: 0-5) მქონე 6 შემთხვევიდან (6/33) მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში ვიმენტინის ექსპრესია 0-1%მდე ინტერვალში აღინიშნა 4 შემთხვევაში (66.7%), ხოლო 1-10%მდე 2 შემთხვევაში (33.3%), 11-50% და >51%ზე არ დაფიქსირებულა არცერთ შემთხვევაში. სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების ზომიერი მაჩვენებლის (TB: 5-9) 18 შემთხვევიდან (18/33) მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში ვიმენტინის ექსპრესია 0-1%მდე ინტერვალში აღინიშნა 8 შემთხვევაში (44.4%) 1-10%მდე 7 შემთხვევაში (38.9%), 11-50%მდე 3 შემთხვევაში (16.7%) ხოლო >51%ზე არ დაფიქსირებულა არცერთ შემთხვევაში. სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების მაღალი მაჩვენებლის (TB: >9) მქონე 9 შემთხვევიდან (9/33) მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში ვიმენტინის ექსპრესია 0-1%მდე აღინიშნა 4 შემთხვევაში (44.4%), 1-10%მდე 4 შემთხვევაში (44.4%), 11-50%მდე 1 შემთხვევაში (11.1%) ხოლო >51%ზე არ დაფიქსირებულა არცერთ შემთხვევაში.

გამოკვლეულ Luminal B მოლეკულური ტიპის მქონე ძუძუს ინვაზიური სადინროვანი კარცინომის სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების დაბალი მაჩვენებლის (TB: 0-5) მქონე 3 შემთხვევიდან (3/22) მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში ვიმენტინის ექსპრესია 0-1%მდე ინტერვალში აღინიშნა 2 შემთხვევაში (66.7%), 1-10%მდე 1 შემთხვევა (33.3%) 11-50% და >51%ზე არ გამოვლენილა. სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების ზომიერი მაჩვენებლის (TB: 5-9) 5 შემთხვევიდან (5/22) მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში ვიმენტინის ექსპრესია 0-1%მდე ინტერვალში აღინიშნა 3 შემთხვევაში (60%) 1-10%მდე 2 შემთხვევაში (40%) 11-50% და >51%ზე არ გამოვლენილა. სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების მაღალი მაჩვენებლის (TB: >9) მქონე 14 შემთხვევიდან მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში ვიმენტინის ექსპრესია 0-1%მდე აღინიშნა 4 შემთხვევაში (28,6%) 1-10%მდე 5 შემთხვევაში (35.7%), 11-50%მდე 5 შემთხვევაში (35,7%) >51%-ზე არ გამოვლენია არცერთ შემთხვევაში.

გამოკვლეულ Luminal A მოლეკულური ტიპის მქონე ძუძუს ინვაზიური სადინროვანი კარცინომის სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების დაბალი მაჩვენებლის (TB: 0-5) მქონე 6 შემთხვევიდან (6/33) მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში ბეტა- კატენინის ექსპრესია 0-1%მდე ინტერვალში აღინიშნა 2 შემთხვევაში (33.3%) ხოლო 1-10%მდე 3 შემთხვევაში (50%), 11-50%მდე 1 შემთხვევაში (16.7%), <51%ზე არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლენილა. სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების ზომიერი მაჩვენებლის (TB: 5-9) 18 შემთხვევიდან (18/33) მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში ბეტა-კატენინის ექსპრესია 0-1%მდე აღინიშნა 7 შემთხვევაში (38.9%), 1-10%მდე ასევე 7 შემთხვევაში (38.9%), 11-50%მდე 4 შემთხვევაში (22.2%), >51%ზე არ დაფიქსირებულა არცერთ შემთხვევაში. სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების მაღალი მაჩვენებლის (TB: >9) მქონე 9 შემთხვევიდან (9/33) მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში ბეტა კატენინის ექსპრესია აღინიშნა 0-1%მდე 4 შემთხვევაში (44.4%), 1-10%მდე 3 შემთხვევაში (33.3%), 11-50%მდე 2 შემთხვევაში (22.2%) >51%ზე არ დაფიქსირებულა.

გამოკვლეულ Luminal B მოლეკულური ტიპის მქონე ძუძუს ინვაზიური სადინროვანი კარცინომის სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების დაბალი მაჩვენებლის (TB: 0-5) მქონე 3 შემთხვევიდან (3/22) მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში ბეტა კატენინის ექსპრესია 0-1%მდე ინტერვალში აღინიშნა 3 შემთხვევაში (100%). 1-10%მდე, 11-50%მდე და >51%მდე არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლენილა. სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების ზომიერი მაჩვენებლის (TB: 5-9) 5 შემთხვევიდან (5/22) მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში ბეტა-კატენინის ექსპრესია 0-1%მდე ინტერვალში აღინიშნა 3 შემთხვევაში (60%), 1-10%მდე 1 შემთხვევაში (20%), 11-50%მდე ასევე 1 შემთხვევაში (20%), >51%ზე ინტერვალში არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლენილა. სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების მაღალი მაჩვენებლის (TB: >9) მქონე 14 შემთხვევიდან მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში ბეტა-



კატენინის ექსპრესია 0-1%მდე აღინიშნა 6 შემთხვევაში (42.9%), 1-10%მდე 4 შემთხვევაში (28.6%), 11-50%მდე 2 შემთხვევაში (14.3%) >51%ზე 2 შემთხვევაში (14.3%).

გამოკვლეულ Luminal A მოლეკულური ტიპის მქონე ძუძუს ინვაზიური სადინროვანი კარცინომის სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების დაბალი მაჩვენებლის (TB: 0-5) მქონე 6 შემთხვევიდან (6/33) მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში E-კადჰერინი ექსპრესია 11-50%მდე აღინიშნა 1 შემთხვევაში (16.7%) >51%ზე 5 შემთხვევაში (83.3%) 0-1%მდე და 1-10%მდე ინტერვალში არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლენილა. სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების ზომიერი მაჩვენებლის (TB: 5-9) 18 შემთხვევიდან (18/33) მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში E-კადჰერინის ექსპრესია 11-50%მდე ინტერვალში აღინიშნა 9 შემთხვევაში (50%), >51%ზე ასევე 9 შემთხვევაში (50%) 0-1%მდე და 1-10%მდე არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლენილა. სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების მაღალი მაჩვენებლის (TB: >9) მქონე 9 შემთხვევიდან (9/33) მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში E-კადჰერინის ექსპრესია აღინიშნა 1-10%მდე ინტერვალში აღინიშნა 1 შემთხვევაში (11.1%) 11-50%მდე 6 შემთხვევაში (66.7%) >51%ზე აღინიშნა 2 შემთხვევაში (22.2%) 0-1%მდე არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლენილა.

გამოკვლეულ Luminal B მოლეკულური ტიპის მქონე ძუძუს ინვაზიური სადინროვანი კარცინომის სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების დაბალი მაჩვენებლის (TB: 0-5) მქონე 3 შემთხვევიდან (3/22) მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში E-კადჰერინის ექსპრესია 11-50%მდე ინტერვალში აღინიშნა 2 შემთხვევაში (66.7) >51%ზე ინტერვალში 1 შემთხვევაში (33,3%) 0-1%მდე და 1-10%მდე ინტერვალში არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლენილა. სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების ზომიერი მაჩვენებლის (TB: 5-9) 5 შემთხვევიდან (5/22) მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში E-კადჰერინის ექსპრესია 11-50%მდე ინტერვალში აღინიშნა 4 შემთხვევაში (80%), >51%ზე 1 შემთხვევაში (20%) 0-1%მდე და 1-10%მდე ინტერვალში არცერთი შემთხვევა არ გამოვლენილა. სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების მაღალი მაჩვენებლის (TB: >9) მქონე 14 შემთხვევიდან (14/22) მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში E-კადჰერინის ექსპრესია 1-10%მდე აღინიშნა 3 შემთხვევაში (21.4%) 11-50%მდე აღინიშნა 9 შემთხვევაში (64.3%) >51%ზე 2 შემთხვევაში (14.3%) 0-1%მდე არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლენილა (ცხრილი 3).

ცხრილი 3: მეტასტაზირებული ლიმფური კვანძების მახასიათებლები

		Luminal A - 33						Luminal B - 22						
		TB score												
		0-5 Low		5-9 (Medium)		>9 (High)		0-5 Low		5-9 (Medium)		>9 (High)		
N/Frequency		6	18.2	18	54.5	9	27.3	3	13.6	5	22.7	14	63.6	
ლიმფური კვანძები	0-1%	0	0	0	0	2	22.2	0	0	0	0	3	21.4	
	ER	1-10%	1	16.7	3	16.7	6	66.7	3	100	4	80	9	64.3
		11-50%	2	33.3	6	33.3	1	11.1	0	0	1	20	2	14.3
		51%>	3	50	9	50	0	0	0	0	0	0	0	0
	PR	0-1%	0	0	1	5.56	1	11.1	0	0	0	0	3	21.4
		1-10%	1	16.7	3	16.7	5	55.6	2	66.7	3	60	8	57.1
		11-50%	3	50	8	44.4	3	33.3	1	33.3	2	40	3	21.4
	Vimentin	51%>	2	33.3	6	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0
		0-1%	4	66.7	8	44.4	4	44.4	2	66.7	3	60	4	28.6
		1-10%	2	33.3	7	38.9	4	44.4	1	33.3	2	40	5	35.7
		11-50%	0	0	3	16.7	1	11.1	0	0	0	0	5	35.7
	ბეტა-კატენინი	51%>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-1%		2	33.3	7	38.9	4	44.4	3	100	3	60	6	42.9	
1-10%		3	50	7	38.9	3	33.3	0	0	1	20	4	28.6	
11-50%		1	16.7	4	22.2	2	22.2	0	0	1	20	2	14.3	
E-კადჰერინი	51%>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	14.3	
	0-1%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	1-10%	0	0	0	0	1	11.1	0	0	0	0	3	21.4	
	11-50%	1	16.7	9	50	6	66.7	2	66.7	4	80	9	64.3	
	51%>	5	83.3	9	50	2	22.2	1	33.3	1	20	2	14.3	

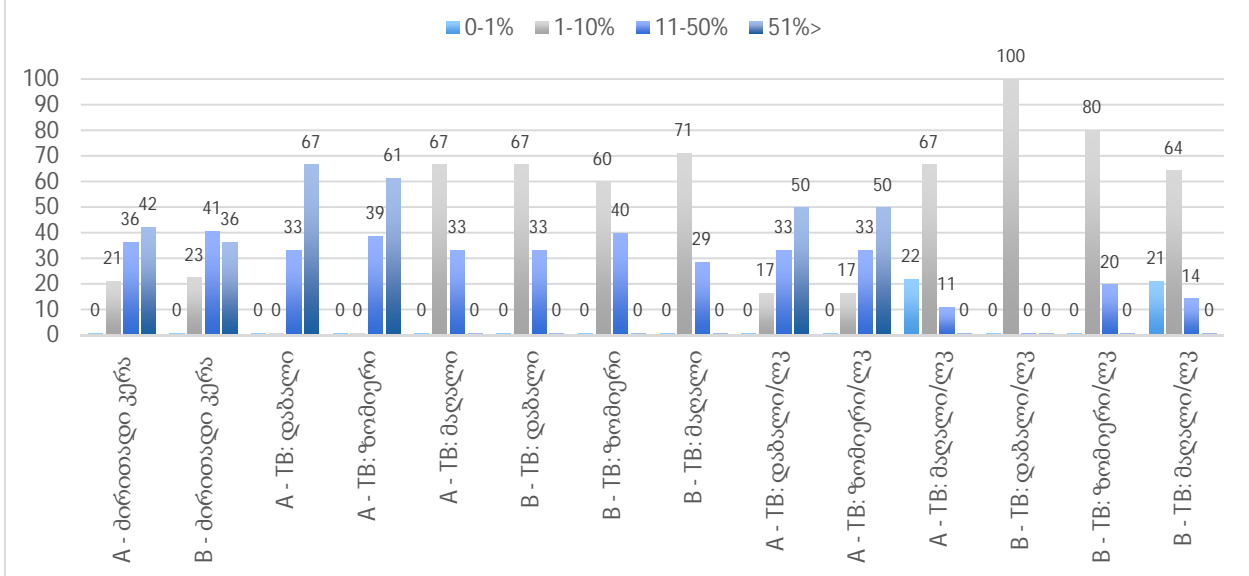
**შედეგების ანალიზი**

ესტროგენული რეცეპტორების შედარებითმა ანალიზმა გვიჩვენა, რომ Luminal A მოლეკულური ქვეტიპის მქონე მუშუს ინვაზიურ სადინროვანი კარცინომის შემთხვევებში სიმსივნურ უჯრედული მიკროკლასტერების სამივე ფორმაში ესტროგენ ნეგატიური და ესტროგენის დაბალი ექსპრესიის მქონე შემთხვევები არ ვლინდება, აღინიშნება ზომიერი და მაღალი ექსპრესია (11-50 და <51%), მაშინ როდესაც Luminal B მოლეკულურ ქვეტიპში

შემთხვევები ესტროგენის მაღალი ექსპრესიით არცერთ ქვეჯგუფში არ აღინიშნება და უპირატესად ვლინდება შემთხვევები დაბალი და ზომიერი ექსპრესიით (იხილეთ **დიაგრამა N1**).

	0-1%	1-10%	11-50%	51%>
A - ძირითადი კერა	1	21	36	42
B - ძირითადი კერა	1	23	41	36
A - TB: დაბალი	1	1	33	67
A - TB: ზომიერი	1	1	39	61
A - TB: მაღალი	1	67	33	1
B - TB: დაბალი	1	67	33	1
B - TB: ზომიერი	1	60	40	1
B - TB: მაღალი	1	71	29	1
A - TB: დაბალი/ლკ	1	17	33	50
A - TB: ზომიერი/ლკ	1	17	33	50
A - TB: მაღალი/ლკ	22	67	11	1
B - TB: დაბალი/ლკ	1	100	1	1
B - TB: ზომიერი/ლკ	1	80	20	1
B - TB: მაღალი/ლკ	21	64	14	1

დიაგრამა 1: ER-ის რეცეპტორის ექსპრესია Luminal A და B მუცუს ინვაზიური სადინროვანი კარცინომის ძირითად კერაში, სიმსივნურ უჯრედულ მიკროკლასტერებსა (TB) და მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში



Luminal A მოლეკულური ქვეტიპის მქონე შემთხვევების ლიმფური კვანძების მეტასტაზებში ესტროგენის რეცეპტორის ნეგატიურობა ვლინდება მხოლოდ მიკროკლასტერების მაღალი მაჩვენებლის შემთხვევებში ხოლო Luminal B სამივე ქვეჯგუფში უპირატესად ვლინდება ესტროგენული რეცეპტორების ნეგატიური, დაბალი ექსპრესია და მიკროკლასტერების მაღალი მაჩვენებლის დროს.

ჩვენი კვლევის შედეგები თანხვედრაშია კვლევსთან, რომლის თანახმადაც სიმსივნურ უჯრედების მიკროკლასტერების (TB) 96.5%-ში აღინიშნა ჰორმონული პროფილის ანალოგიური ექსპრესია სიმსივნის პირველად კერასთან თუმცა, აღნიშნულ კვლევაში არ იქნა გამოყენებული



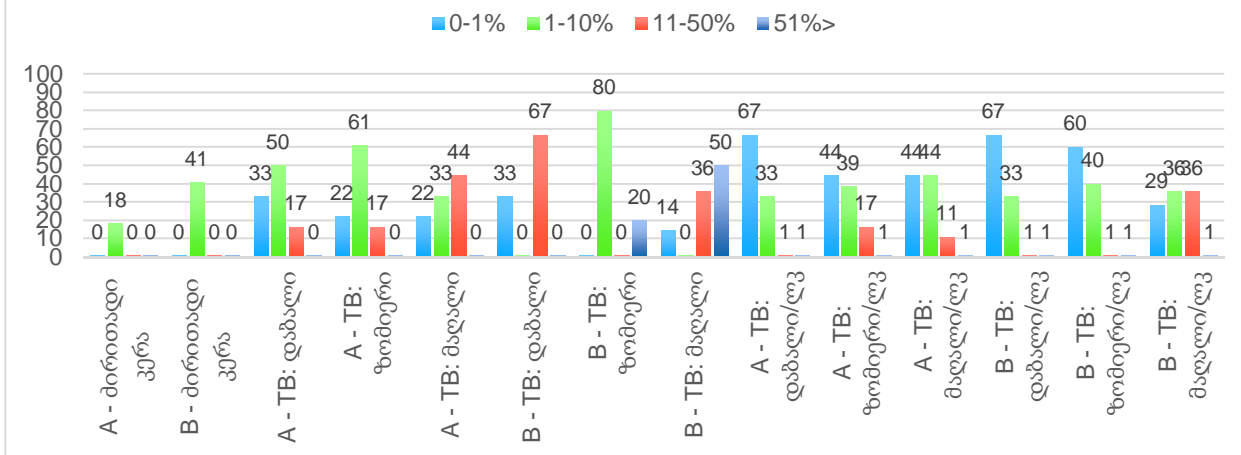
Luminal A და Luminal B მოლეკულურ ქვეტიპებად შემთხვევების დაყოფა და არც ესტროგენის ექსპრესიის ინტენსივობა განსაზღვრულა [6].

Luminal A მოლეკულური ქვეტიპის მქონე ძუძუს ინვაზიურ სადინროვან კარცინომის შემთხვევებში სიმსივნის მიკროკლასტერებში ვიმენტინის ექსპრესიის მაქსიმალური რაოდენობა ვლინდება მიკროკლასტერების ზომიერი მაჩვენებლის შემთხვევაში.

Luminal B მოლეკულური ქვეტიპის მქონე ძუძუს ინვაზიურ სადინროვან კარცინომის შემთხვევებში სიმსივნის მიკროკლასტერებში სამივე ჯგუფში ასევე ვლინდება ვიმენტინის დაბალი და ზომიერი ექსპრესია (იხილეთ **დიაგრამა N2**).

	0-1%	1-10%	11-50%	51%>
A - ძირითადი კერა	1	18	1	1
B - ძირითადი კერა	1	41	1	1
A - TB: დაბალი	33	50	17	1
A - TB: ზომიერი	22	61	17	1
A - TB: მაღალი	22	33	44	1
B - TB: დაბალი	33	1	67	1
B - TB: ზომიერი	1	80	1	20
B - TB: მაღალი	14	1	36	50
A - TB: დაბალი/ლკ	67	33	1	1
A - TB: ზომიერი/ლკ	44	39	17	1
A - TB: მაღალი/ლკ	44	44	11	1
B - TB: დაბალი/ლკ	67	33	1	1
B - TB: ზომიერი/ლკ	60	40	1	1
B - TB: მაღალი/ლკ	29	36	36	1

დიაგრამა 2: ვიმენტინის ექსპრესია Luminal A და B ძუძუს ინვაზიურ სადინროვან კარცინომის ძირითად კერაში, სიმსივნურ უჯრედულ მიკროკლასტერებსა (TB) და მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში



Luminal A მოლეკულური ქვეტიპის მქონე ძუძუს ინვაზიურ სადინროვან კარცინომის შემთხვევებში მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში ვიმენტინი ნეგატიურია შემთხვევათა 2/3-ზე მეტში ისევე როგორც Luminal B-ის შემთხვევაში.

ვიმენტინის ექსპრესიის შეფასება სხვადასხვა მოლეკულური ტიპის ძუძუს ინვაზიურ სადინროვან კარცინომების მიკროკლასტერებში და მათი კორელაცია მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში სხვა წყაროების მიხედვით არ განხორციელებულა. ერთერთი კვლევის თანახმად ვიმენტინის ექსპრესია კორელირებდა სიმსივნის ჰისტოლოგიური დიფერენციაციის დაბალ მაჩვენებელთან რაც კიდევ ერთხელ მიუთითებს სიმსივნის აგრესიულობის ზრდასთან ერთად მისი ექსპრესიის ინტენსივობის მომატებას [21]

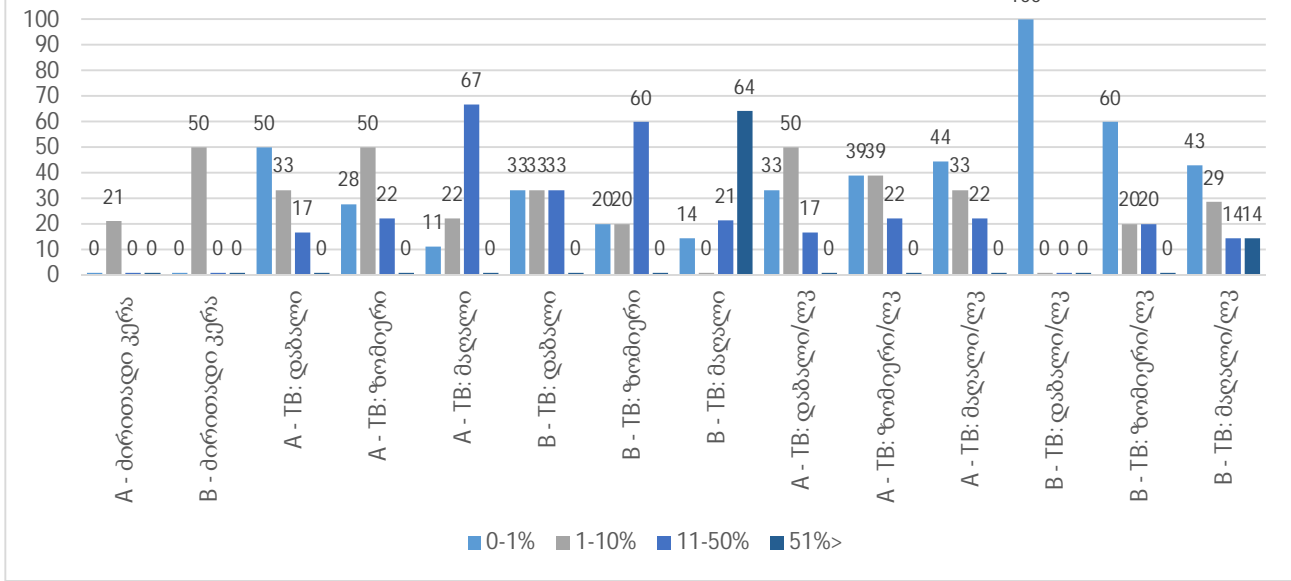
ბეტა-კატენინის Luminal A მოლეკულური ქვეტიპის მქონე შემთხვევებში არ ვლინდება შემთხვევათა ნახევარში და სიმსივნური მიკროკლასტერების მაჩვენებლის ზრდასთან ერთად მკვეთრად მატულობს. Luminal B მოლეკულურ ტიპში აღინიშნება ანალოგიური დინამიკა.

მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში ბეტა-კატენინის ექსპრესიის არარსებობა აღინიშნება მიკროკლასტერების დაბალი და ზომიერი მაჩვენებლის დროს შემთხვევათა 1/3-ში.

Luminal B ქვეტიპში ბეტა კატენინის ნეგატიური შემთხვევები შეადგენს 100%ს და შემდგომში ჩაინაცვლება პოზიტიური შემთხვევებით დაახლოებით 30%-ში (იხილეთ **დიაგრამა N3**).

	0-1%	1-10%	11-50%	51%>
A - ძირითადი კერა	1	21	1	1
B - ძირითადი კერა	1	50	1	1
A - TB: დაბალი	50	33	17	1
A - TB: ზომიერი	28	50	22	1
A - TB: მაღალი	11	22	67	1
B - TB: დაბალი	33	33	33	1
B - TB: ზომიერი	20	20	60	1
B - TB: მაღალი	14	1	21	64
A - TB: დაბალი/ლკ	33	50	17	1
A - TB: ზომიერი/ლკ	39	39	22	1
A - TB: მაღალი/ლკ	44	33	22	1
B - TB: დაბალი/ლკ	100	1	1	1
B - TB: ზომიერი/ლკ	60	20	20	1
B - TB: მაღალი/ლკ	43	29	14	14

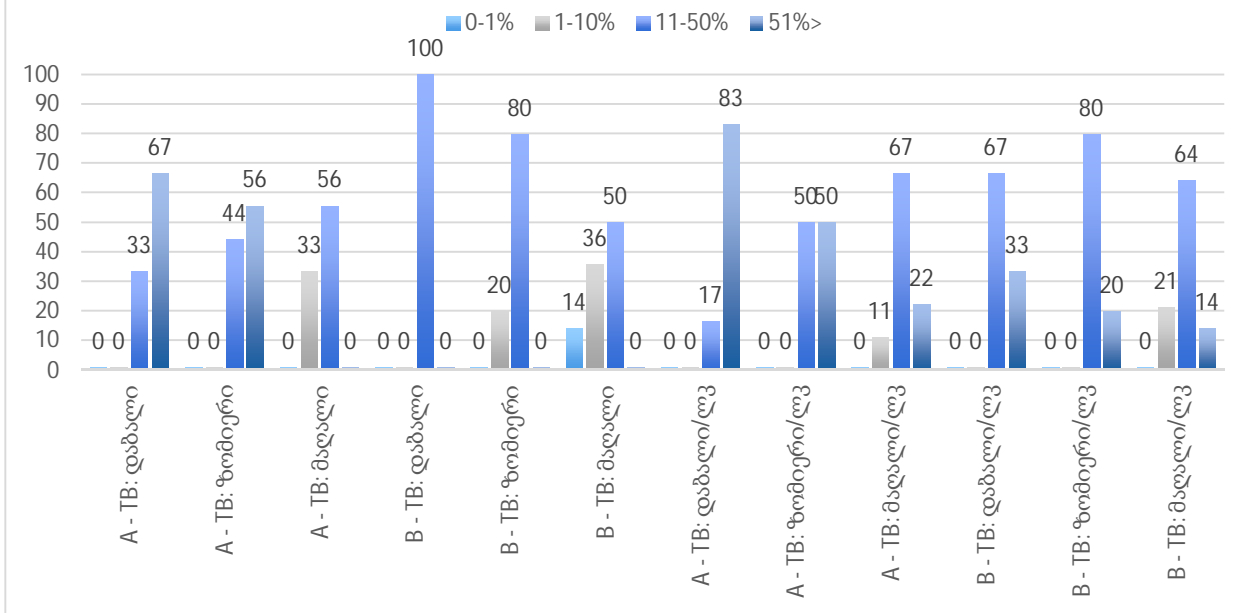
დიაგრამა 3: ბეტა-კატენინის ექსპრესია Luminal A და B ტიპის ინვაზიური სადინროვანი კარცინომის ძირითად კერაში, სიმსივნურ უჯრედულ მიკროკლასტერებსა (TB) და მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში



E-კადჰერინი პოზიტიურია შემთხვევათა უმეტესობაში მიკროკლასტერების სამივე ქვეტიპში. განსხვავებით მიკროკლასტერების მაღალი ქვეტიპისა სადაც 15%მდე ნეგატიური შემთხვევებიც ვლინდება (დიაგრამა N4).

	0-1%	1-10%	11-50%	51%>
A - TB: დაბალი	1	1	33	67
A - TB: ზომიერი	1	1	44	56
A - TB: მაღალი	1	33	56	1
B - TB: დაბალი	1	1	100	1
B - TB: ზომიერი	1	20	80	1
B - TB: მაღალი	14	36	50	1
A - TB: დაბალი/ლკ	1	1	17	83
A - TB: ზომიერი/ლკ	1	1	50	50
A - TB: მაღალი/ლკ	1	11	67	22
B - TB: დაბალი/ლკ	1	1	67	33
B - TB: ზომიერი/ლკ	1	1	80	20
B - TB: მაღალი/ლკ	1	21	64	14

დიაგრამა 4: E-Cadherin-ის ექსპრესია Luminal A და B ძუძუს ინვაზიური სადინოვანი კარცინომის სიმსივნურ უჯრედულ მიკროკლასტერებსა (TB) და მეტასტაზირებულ ლიმფურ კვანძებში



## დასკვნა

ესტროგენის ექსპრესია განსხვავებულია ძირითად კერასა და სიმსივნურ უჯრედულ მიკროკლასტერებში და მისი ექსპრესია მკვეთრად შემცირებულია ძუძუს Luminal B მოლეკულურ ქვეტიპში.

ვიმენტინისა და ბეტა კატენინის ექსპრესია მსგავსი ცვლილებებით ხასიათდება მათი რაოდენობა მკვეთრად მაღალია სიმსივნურ მიკროკლასტერებში ძირითად კერასა და მეტასტაზურ ლიმფურ კვანძებთან შედარებით, რაც ჩვენი აზრით შესაძლებელია წარმოადგენდეს ეპითელიურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის გამოვლინებას.

პროლიფერაციული აქტივობის ცვლილებების დინამიკა გვიჩვენებს, რომ პროლიფერაციული აქტივობა ყველაზე ნაკლებია სიმსივნურ უჯრედულ მიკროკლასტერებში, რაც შეიძლება განხილულ იქნას ეპითელიურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის არაპირდაპირ მაჩვენებლად.

## References

- [1] R. L. Siegel, K. D. Miller, and A. Jemal, "Cancer statistics, 2019," *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 69, no. 1, pp. 7–34, Jan. 2019, doi: 10.3322/CAAC.21551.
- [2] O. Okcu, Ç. Öztürk, B. Şen, M. Arpa, and R. Bedir, "Tumor Budding is a reliable predictor for death and metastasis in invasive ductal breast cancer and correlates with other prognostic



clinicopathological parameters," *Annals of Diagnostic Pathology*, vol. 54, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.anndiagpath.2021.151792.

[3] F. J. A. Gujam, D. C. McMillan, Z. M. A. Mohammed, J. Edwards, and J. J. Going, "The relationship between tumour budding, the tumour microenvironment and survival in patients with invasive ductal breast cancer," *British Journal of Cancer*, vol. 113, no. 7, pp. 1066–1074, Sep. 2015, doi: 10.1038/BJC.2015.287.

[4] B. Salhia *et al.*, "High tumor budding stratifies breast cancer with metastatic properties," *Breast Cancer Research and Treatment*, vol. 150, no. 2, pp. 363–371, Apr. 2015, doi: 10.1007/s10549-015-3333-3.

[5] R. Agarwal, N. Khurana, T. Singh, and P. Agarwal, "Tumor budding in infiltrating breast carcinoma: Correlation with known clinicopathological parameters and hormone receptor status," *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, vol. 62, no. 2, p. 222, Apr. 2019, doi: 10.4103/IJPM.IJPM\_120\_18.

[6] F. Liang, W. Cao, Y. Wang, L. Li, G. Zhang, and Z. Wang, "The prognostic value of tumor budding in invasive breast cancer," *Pathology Research and Practice*, vol. 209, no. 5, pp. 269–275, May 2013, doi: 10.1016/j.prp.2013.01.009.

[7] F. Liang, W. Cao, Y. Wang, L. Li, G. Zhang, and Z. Wang, "The prognostic value of tumor budding in invasive breast cancer," *Pathology Research and Practice*, vol. 209, no. 5, pp. 269–275, May 2013, doi: 10.1016/j.prp.2013.01.009.

[8] B. Salhia *et al.*, "High tumor budding stratifies breast cancer with metastatic properties," *Breast Cancer Research and Treatment*, vol. 150, no. 2, pp. 363–371, Apr. 2015, doi: 10.1007/S10549-015-3333-3.

[9] B. N. Kumarguru, A. S. Ramaswamy, S. Shaik, A. Karri, V. S. Srinivas, and B. M. Prashant, "Tumor budding in invasive breast cancer - An indispensable budding touchstone," *Indian J Pathol Microbiol*, vol. 63, no. Supplement, pp. S117–S122, Feb. 2020, doi: 10.4103/IJPM.IJPM\_731\_18.

[10] J. van Staalduinen, D. Baker, P. ten Dijke, and H. van Dam, "Epithelial–mesenchymal-transition-inducing transcription factors: new targets for tackling chemoresistance in cancer?," *Oncogene*, vol. 37, no. 48, pp. 6195–6211, Nov. 2018, doi: 10.1038/S41388-018-0378-X.

[11] Y. Wu, M. Sarkissyan, and J. v. Vadgama, "Epithelial-mesenchymal transition and breast cancer," *Journal of Clinical Medicine*, vol. 5, no. 2, pp. 1–18, Jan. 2016, doi: 10.3390/JCM5020013.

- [12] A. Dongre *et al.*, "Epithelial-to-mesenchymal transition contributes to immunosuppression in breast carcinomas," *Cancer Research*, vol. 77, no. 15, pp. 3982–3989, Aug. 2017, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3292.
- [13] M. Matadamas-Guzman, C. Zazueta, E. Rojas, and O. Resendis-Antonio, "Analysis of Epithelial-Mesenchymal Transition Metabolism Identifies Possible Cancer Biomarkers Useful in Diverse Genetic Backgrounds," *Frontiers in Oncology*, vol. 10, Jul. 2020, doi: 10.3389/FONC.2020.01309/FULL.
- [14] S. Y. Cheung *et al.*, "Role of epithelial–mesenchymal transition markers in triple-negative breast cancer," *Breast Cancer Research and Treatment*, vol. 152, no. 3, pp. 489–498, Aug. 2015, doi: 10.1007/S10549-015-3485-1.
- [15] V. Mittal, "Epithelial Mesenchymal Transition in Tumor Metastasis," *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, vol. 13, pp. 395–412, Jan. 2018, doi: 10.1146/ANNUREV-PATHOL-020117-043854.
- [16] I. Zlobec and A. Lugli, "Epithelial mesenchymal transition and tumor budding in aggressive colorectal cancer: tumor budding as oncotarget." *Oncotarget*, vol. 1, no. 7, pp. 651–661, 2010, doi: 10.18632/ONCOTARGET.199.
- [17] I. Pastushenko and C. Blanpain, "EMT Transition States during Tumor Progression and Metastasis," *Trends in Cell Biology*, vol. 29, no. 3, pp. 212–226, Mar. 2019, doi: 10.1016/J.TCB.2018.12.001.
- [18] N. Harbeck, C. Thomssen, and M. Gnant, "St. Gallen 2013: Brief Preliminary Summary of the Consensus Discussion," 2013, doi: 10.1159/000351193.
- [19] P. Bankhead *et al.*, "QuPath: Open source software for digital pathology image analysis," *Scientific Reports*, vol. 7, no. 1, Dec. 2017, doi: 10.1038/S41598-017-17204-5.
- [20] A. Lugli *et al.*, "Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016," *Modern Pathology 2017 30:9*, vol. 30, no. 9, pp. 1299–1311, May 2017, doi: 10.1038/modpathol.2017.46.
- [21] K. A. Bhuvaneshwari, "Expression of vimentin in breast carcinoma and its correlation with histopathological parameters," *Indian Journal of Pathology and Oncology Journal homepage: www.ijpo.co.in Original Research Article*, vol. 8, no. 2, pp. 207–212, 2021, doi: 10.18231/j.ijpo.2021.041.

# Comparative analysis of phenotypic features in the primary tumor, tumour buds and metastatic lymph nodes within Luminal A and Luminal B molecular subtypes of invasive ductal carcinoma of the breast

Shota Kepuladze<sup>1</sup>, Irakli Kokhreidze<sup>2</sup>, George Burkadze<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University PhD student, MD

<sup>2</sup>Associated Professor MD., PhD. VICE RECTOR of Tbilisi State Medical University Head of Oncology Department of TSMU First University Clinic

<sup>3</sup>Professor at Tbilisi State Medical University, Head of the Department of Molecular pathology

---

## Abstract

The study included 55 cases of formalin-fixed and paraffin-embedded (FFPE) tissues of breast invasive ductal carcinoma. The following algorithm has been made for further discussion by using immunohistochemical examination: antibodies against hormonal receptors; HER2; E-cadherin, Vimentin, Beta-catenin; Ki-67; Tumour buds were evaluated by using H&E stained slides and computer software Qupath (version 0.3.2). The results of the study show that estrogen expression is different in primary tumour mass and in tumour buds and its expression is diminished in the Luminal B molecular subtype respectively. Vimentin and Beta-catenin expression is showing similar changes, the quantity is much higher in tumour microclusters compared to the primary tumour and metastatic lymph nodes. It can demonstrate features of epithelial-mesenchymal transformation. Modifications in dynamics of proliferative activity are showing the lowest proliferative activity in tumour microclusters which can be discussed as the indirect manifestation of epithelial-mesenchymal transformation.

**Key Words:** *Breast Cancer; Epithelia-mesenchymal transition; Tumor buds;*