

© М.В. Родионова¹, В.В. Родионов^{1,2}, В.В. Кометова¹, Л.А. Ашрафян¹

Оценка прогностической модели PREDICT в процессе предоперационного теста на гормоночувствительность у больных люминальным HER2-негативным раком молочной железы

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Российская Федерация

© Maria V. Rodionova¹, Valery V. Rodionov^{1,2}, Vlada V. Kometova¹, Levon A. Ashrafyan¹

Evaluation of the Prognostic Model PREDICT During Preoperative Hormone Response Test in Patients with Luminal HER2-Negative Breast Cancer

¹National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, the Russian Federation

²Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, the Russian Federation

Введение. Клинические калькуляторы и краткосрочный тест на гормоночувствительность являются наиболее доступными инструментами персонализации адъювантной терапии пациентов с люминальным раком молочной железы (РМЖ).

Цель. Оценка прогноза заболевания при проведении предоперационного теста на гормоночувствительность и определение факторов, влияющих на улучшение прогноза по данным калькулятора PREDICT, у больных люминальным HER2-негативным РМЖ.

Материалы и методы. В исследование включено 254 больные люминальным HER2-негативным РМЖ. На дооперационном этапе все пациентки получали краткосрочный тест на гормоночувствительность. В соответствии с менопаузальным статусом применялись тамоксифен (n = 78), тамоксифен на фоне овариальной супрессии (n = 17) и ингибиторы ароматазы (n = 159). После хирургического вмешательства на операционном материале оценивались динамика пролиферативной активности опухоли по изменению степени злокачественности и уровня Ki67, а также динамика экспрессии гормональных рецепторов. С помощью прогностической модели PREDICT рассчитывалась десятилетняя общая выживаемость отдельно на биопсийном и операционном материале.

Результаты. После теста на гормоночувствительность показатели десятилетней общей выживаемости, рассчитанной с помощью PREDICT, были достоверно выше (p < 0,0001) как при проведении только адъювантной гормонотерапии (ГТ), так и при сочетании гормонотерапии с химиотерапией (ГТ + ХТ). При этом показатель выживаемости в группе ГТ в среднем увеличился на 2,5 %, а в группе ГТ + ХТ — на 2,1 %. Одновременно различий в приросте выживаемости между группами получено не было (p = 0,22). Только изменение уровня экспрессии Ki67 и эстрогеновых рецепторов, а также степени злокачественности достоверно улучшали показатели десятилетней выживаемости, рассчитанной с помощью калькулятора PREDICT. Снижение уровня Ki67 на каждый процент уве-

Introduction. Clinical calculators and short-term hormone sensitivity testing are the most accessible tools for personalizing adjuvant therapy in luminal breast cancer (BC) patients.

Aim. To evaluate the prognosis of the disease using preoperative hormone response test and to identify factors associated with improved prognosis according to the PREDICT prognostic model in patients with luminal HER2-negative BC.

Materials and Methods. The study included 254 patients with luminal HER2-negative BC. All patients underwent short-term preoperative hormone sensitivity testing. Based on menopausal status, patients received tamoxifen (n = 78), tamoxifen with ovarian suppression (n = 17), or aromatase inhibitors (n = 159). Following surgery, tumor proliferative activity was assessed on surgical specimens by evaluating changes in tumor grade, Ki67 levels, and hormone receptor expression. The PREDICT prognostic model was used to calculate 10-year overall survival separately for biopsy and surgical specimens.

Results. After hormone sensitivity testing, 10-year overall survival rates calculated by PREDICT were significantly higher (p < 0.0001) both for adjuvant hormone therapy (HT) alone and for combined hormone therapy and chemotherapy (HT + CT). The survival rate increased by an average of 2.5 % in the HT group and by 2.1 % in the HT+CT group. No significant difference in survival gain was observed between the groups (p = 0.22). Only changes in Ki67 expression, estrogen receptor expression, and tumor grade significantly improved the 10-year survival rates calculated by PREDICT. Each percentage point decrease in Ki67 level was associated with a 0.089 % increase in survival (p < 0.001). A one-grade reduction in tumor grade was associated with a 2.34 % improvement in prognosis (p = 0.012).

личивало выживаемость на 0,089 % ($p < 0,001$). Снижение степени злокачественности на один уровень ассоциировалось с улучшением прогноза на 2,34 % ($p = 0,012$).

Заключение. Ведущая роль в прогнозе выживаемости, рассчитанном с помощью клиничко-морфологического калькулятора PREDICT, принадлежит биомаркеру Ki67. Именно снижение пролиферативной активности в процессе предоперационного теста на гормоночувствительность сопряжено с увеличением общей выживаемости.

Ключевые слова: рак молочной железы; предоперационный тест на гормоночувствительность; Ki67; прогностическая модель PREDICT; десятилетняя общая выживаемость

Для цитирования: Родионова М.В., Родионов В.В., Кометова В.В., Ашрафян Л.А. Оценка прогностической модели PREDICT в процессе предоперационного теста на гормоночувствительность у больных люминальным HER2-негативным раком молочной железы. *Вопросы онкологии.* 2026; 72(3): 542-551.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2614

✉ Контакты: Родионов Валерий Витальевич, dr.valery.rodionov@gmail.com

Введение

На протяжении многих десятилетий рак молочной железы (РМЖ) сохраняет статус наиболее частой онкологической патологии у женщин. По данным за 2023 г., в Российской Федерации зарегистрировано 82 499 новых случаев этого заболевания, что соответствует показателю заболеваемости 105,37 на 100 тыс. женского населения [1]. Параллельно РМЖ продолжает лидировать в структуре смертности от злокачественных новообразований среди женского населения. В 2023 г. грубый показатель смертности от данной патологии в РФ достиг 23,73 случая на 100 тыс. Однако за последнее десятилетие отмечается положительная динамика — снижение этого показателя на 16,22 %.

Одним из факторов, способствующих снижению смертности, является совершенствование диагностики на ранних стадиях. Так, в 2024 г. доля пациенток с диагнозом РМЖ, установленным на I стадии, возросла до 34 %, в то время как десять лет назад она не превышала 23,6 % [2]. Другим ключевым аспектом стало широкое внедрение в клиническую практику эффективных методов адъювантного лечения, которые, в свою очередь, напрямую связаны с достижением максимальной персонализации терапии для каждой пациентки [3].

С учетом гетерогенности РМЖ, выбор метода адъювантной системной терапии является для онкологов серьезной проблемой. В соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями адъювантную терапию получают практически все пациентки РМЖ [4, 5, 6]. Вместе с тем имеются данные, что практически у 60 % больных, получающих лечение в соответствии с действующими рекомендациями, отмечается значительное ухудшение качества жизни из-за

Conclusion. The Ki67 biomarker plays a leading role in predicting survival using the PREDICT prognostic model. Reduction in proliferative activity during preoperative hormone sensitivity testing is primarily associated with increased overall survival.

Keywords: breast cancer; preoperative hormone response test; Ki67; PREDICT prognostic model; 10-year overall survival

For Citation: Maria V. Rodionova, Valery V. Rodionov, Vlada V. Kometova, Levon A. Ashrafyan. Evaluation of the prognostic model PREDICT during preoperative hormone response test in patients with luminal HER2-negative breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2026; 72(3): 542-551.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2614

токсичности при незначительном или отсутствующем улучшении выживаемости [7].

Учитывая снижение качества жизни пациентов и финансовые затраты, снижение частоты избыточного лечения является важной целью как для пациентов, так и для онкологов, и для общества в целом. В результате было разработано множество моделей прогнозирования риска рецидива (МППР) заболевания, помогающих онкологам выбирать пациентов, которым требуется либо деэскалация, либо эскалация системной адъювантной терапии. В качестве инструментов, предсказывающих прогноз заболевания больных РМЖ, могут выступать клиничко-морфологические калькуляторы и предоперационный тест на гормоночувствительность.

В настоящее время единственной прогностической онлайн моделью, которая одобрена Американским объединенным комитетом по борьбе с раком (AJCC), является PREDICT [8]. Это онлайн-калькулятор (www.predict.nhs.uk), который, используя клинические и молекулярные данные пациента, оценивает индивидуальный риск рецидива и десятилетнюю общую и безрецидивную выживаемость.

Калькулятор PREDICT (v1) был разработан в 2010 г. с использованием данных канцер-регистра Восточной Англии (ECRIC) [9]. В исходной модели для прогнозирования пятилетней и десятилетней смертности (как связанной с РМЖ, так и от других причин) применялись следующие клиничко-патологические параметры: размер первичной опухоли, статус регионарных лимфатических узлов (ЛУ), степень злокачественности (G), статус эстрогеновых рецепторов (ЭР), а также способ выявления заболевания (клинический или скрининговый). Модель была впоследствии проверена на независимой выборке пациентов из Британской Колумбии (Канада)

[10], Нидерландов [11, 12] и Малайзии [13], а также в двух дополнительных сериях случаев из Великобритании [14, 15]. В 2017 г. были опубликованы результаты исследования, направленного на коренное обновление прогностической модели PREDICT (v3), чтобы повысить ее точность и соответствие современным стандартам диагностики и лечения [16]. Ключевым улучшением новой версии стало расширение списка учитываемых биомаркеров. Обновленная модель включила в расчет такие важные показатели, как статус рецепторов прогестерона (PR), уровень маркера пролиферации Ki-67 и молекулярные подтипы рака (люминальный А, люминальный В и др.). Это позволило создавать гораздо более детализированный и индивидуальный прогноз, соответствующий сложной биологии заболевания. Для разработки и проверки модели авторы использовали огромные массивы данных. Результаты исследования показали, что обновленная модель PREDICT демонстрирует статистически значимое улучшение в прогнозировании как пятилетней, так и десятилетней выживаемости по сравнению со своими предшествующими вариантами. Кроме того, модель стала точнее предсказывать пользу от различных видов адъювантной терапии, будь то химиотерапия, гормональное лечение или таргетные препараты. Это оказалось особенно ценно при принятии сложных решений, например когда необходимо определить, перевешивает ли потенциальная польза от химиотерапии ее риски и побочные эффекты для пациенток с люминальными подтипами РМЖ.

Для персонализации адъювантной терапии РМЖ одним из наиболее экономически доступных методов является предоперационный тест на гормоночувствительность. Суть метода заключается в кратковременном назначении гормональных препаратов в неoadъювантном режиме. Мониторинг изменений пролиферативной активности (по динамике индекса Ki-67) и уровня экспрессии гормональных рецепторов в опухолевой ткани дает возможность прогнозировать клинический ответ и оценить эффективность эндокринной терапии *in vivo*. Это, в свою очередь, позволяет выделить группу пациенток, у которых возможно избежать высокотоксичной химиотерапии.

Пионерская работа по оценке чувствительности опухоли к неoadъювантной гормонотерапии на основе изменения уровня пролиферативного маркера Ki-67 была выполнена М. Dowsett и соавт. в 1998 г. [17].

Все последующие исследования продемонстрировали состоятельность предоперационного теста на гормоночувствительность в качестве эффективного инструмента, предсказывающего

прогноз заболевания и позволяющего максимально персонализировать адъювантную системную терапию больных РМЖ [18, 19, 20].

В доступной литературе нам не удалось найти публикации, посвященные применению PREDICT в рамках тестовой гормонотерапии. Поэтому основная цель настоящего исследования заключалась в оценке прогноза заболевания при проведении предоперационного теста на гормоночувствительность и определение факторов, влияющих на улучшение прогноза в соответствии с расчетами, полученными с помощью калькулятора PREDICT.

Материалы и методы

В исследование включено 254 больные РМЖ, находившиеся на лечении в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва, с 2018 по 2024 г. Исследование было выполнено в соответствии с нормами законодательства Российской Федерации, этическими принципами Хельсинкской декларации (1964 г. с последующими поправками), регулирующими работу с биологическим материалом человека, а также международными рекомендациями по этике биомедицинских исследований с участием людей (International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects), разработанными Советом международных организаций медицинских наук (CIOMS). Протокол исследования получил одобрение локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Основными критериями для отбора пациенток в исследование служили: первично-операбельный РМЖ люминального подтипа А или люминального HER2-негативного подтипа В, а также выполнение предоперационного теста на гормоночувствительность. В число критериев исключения вошли проведение неoadъювантной химиотерапии, наличие других злокачественных опухолей, а также острых воспалительных заболеваний инфекционной и неинфекционной природы.

Средний возраст пациенток составил 56,7 года (28–84) (табл. 1). У 94 (37 %) пациенток менструальная функция была сохранена, в то время как 160 (63 %) больных находились в постменопаузе.

При клиническом стадировании у 157 (61,8 %) пациенток была диагностирована IA стадия, у одной (0,4 %) — IB стадия, у 81 (31,9 %) — IIA стадия, у 14 (5,5 %) — IIIB стадия, и у одной (0,4 %) — IIIA стадия. При гистологическом исследовании трепан-биоптатов большинство всех случаев составило инвазивный неспецифический вариант (193 — 76 %), реже встречались доль-

ковый (43 — 16,9 %) и особые варианты рака (18 — 7,1 %). Первая степень гистологической злокачественности (G1) была диагностирована у 48 (18,9 %) пациенток, вторая (G2) — у 182 (71,6 %), и третья (G3) — у 24 (9,5 %). Во всех случаях опухоль была эстроген-рецептор (ЭР) позитивной, в то время как у 15 (5,9 %) пациенток экспрессия прогестероновых рецепторов (ПР) отсутствовала.

Средний уровень Ki67 биопсийного материала составил $24,08 \pm 14,32$. При этом люминальный А подтип диагностирован у 130 (451,2 %) пациенток, люминальный В HER2-негативный — у 124 (48,8 %).

Таблица 1. Клинико-морфологическая классификация пациенток

Показатель	n = 254 (100 %)
Возраст, медиана (диапазон), годы	56,7 (28–84)
Клиническая стадия, n (%)	
IA	157 (61,8 %)
IB	1 (0,4 %)
IIA	81 (31,9 %)
IIB	14 (5,5 %)
IIIA	1 (0,4 %)
cT, n (%)	
T1	161 (63,4 %)
T2	91 (35,8 %)
T3	2 (0,8 %)
cN, n (%)	
N0	233 (91,7 %)
N1	21 (8,3 %)
Гистологический вариант биоптата, n (%)	
инвазивный неспецифический рак	193 (76 %)
дольковый рак	43 (16,9 %)
особые варианты рака	18 (7,1 %)
Степень злокачественности биоптата, n (%)	
1	48 (18,9 %)
2	182 (71,6 %)
3	24 (9,5 %)
Средний уровень экспрессии ЭР по Allred биоптата, балл	$7,84 \pm 0,72$
Средний уровень экспрессии ПР по Allred биоптата, балл	$6,68 \pm 2,34$
Ki67, медиана (диапазон) биоптата, %	24,1 (3–90)
Биологический подтип опухоли в биоптате, n (%)	
люминальный А	130 (51,2 %)
люминальный В	124 (48,8 %)
Вариант гормонотерапии	
тамоксифен	78 (30,7%)
тамоксифен + гозерелин	17 (6,7 %)
ингибиторы ароматазы	159 (62,6 %)

На начальном этапе всем пациенткам проводилась трепан-биопсия опухолевого образования молочной железы. В дальнейшем пациенткам с диагнозом гормонозависимого (люминального) HER2-негативного РМЖ в предоперационном периоде назначался краткосрочный курс терапии для оценки гормоночувствительности. В тестовом режиме тамоксифен 20 мг/сут получили 78 (30,7 %) пациенток, тамоксифен с овариальной супрессией (гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дн.) — 17 (6,7 %) пациенток, ингибиторы ароматазы — 159 (62,6 %) пациенток (летрозол 2,5 мг/сут — 40, и анастрозол 2,5/сут — 4). В среднем, гормональные препараты принимали в течение 3 недель (1–8).

Table 1. Clinical and morphological characteristics of patients

Variable	n = 254 (100 %)
Age, median (range), years	56.7 (28–84)
Clinical stage, n (%)	
IA	157 (61.8 %)
IB	1 (0.4 %)
IIA	81 (31.9 %)
IIB	14 (5.5 %)
IIIA	1 (0.4 %)
cT, n (%)	
T1	161 (63.4 %)
T2	91 (35.8 %)
T3	2 (0.8 %)
cN, n (%)	
N0	233 (91.7 %)
N1	21 (8.3 %)
Histological type (biopsy), n (%)	
Invasive carcinoma of no special type (NST)	193 (76 %)
Invasive lobular carcinoma	43 (16.9 %)
Special histotypes	18 (7.1 %)
Tumor grade (biopsy), n (%)	
1	48 (18.9 %)
2	182 (71.6 %)
3	24 (9.5 %)
ER expression (Allred score, biopsy), mean \pm SD	7.84 ± 0.72
PR expression (Allred score, biopsy), mean \pm SD	6.68 ± 2.34
Ki67 (biopsy), median (range), %	24.1 (3–90)
Immunophenotype (biopsy), n (%)	
Luminal A	130 (51.2 %)
Luminal B	124 (48.8 %)
Endocrine therapy type, n (%)	
Tamoxifen	78 (30.7 %)
Tamoxifen + Goserelin	17 (6.7 %)
Aromatase inhibitors	159 (62.6 %)

Рис. 1. Рабочее окно онлайн-калькулятора PREDICT
Fig. 1. User interface of the PREDICT online calculator

На материале, полученном после операции, проводилась сравнительная оценка динамики ключевых биологических параметров опухоли. Анализировали трансформацию ее пролиферативного потенциала на основании изменений степени злокачественности, уровня экспрессии Ki-67 и гормональных рецепторов. В рамках исследования проводились гистологическое и иммуногистохимическое исследования биопсийного и операционного материала. Микроскопический анализ препаратов выполняли с помощью световой микроскопии на системе Olympus BX46 (Olympus Corp., Япония). Иммуногистохимическое исследование было проведено на иммуногистостейнере BenchMark ULTRA (Ventana, Roche) с применением следующих моноклональных антител: к рецепторам эстрогена (ER, клон SP1, VENTANA), прогестерона (PgR, клон 1E2, VENTANA), к маркеру пролиферации Ki-67 (клон MIB-1, VENTANA) и к онкопротеину HER2 (c-erbB2).

Десятилетняя общая выживаемость рассчитывалась с использованием прогностической модели PREDICT (рис. 1). Раздельно оценивалась выживаемость по данным трепан-биопсии и операционного материала.

Полученные данные обрабатывали статистическими методами, включая параметрический и непараметрический анализ. Сбор, корректировка и систематизация первичной информации, а также визуализация результатов выполнялись с использованием электронных таблиц Microsoft Office Excel 2016. Для статистического анализа применялось программное обеспечение IBM SPSS Statistics версии 26 (разработчик — IBM).

Для проверки различий между двумя сравнимыми парными выборками нами применялся W-критерий Уилкоксона. Различия групп полагали статистически значимым при $p < 0,05$. Для оценки ассоциации потенциальных предикторов, улучшающих показатели десятилетней

общей выживаемости, рассчитанной с помощью PREDICT, использовались простые бинарные логистические регрессионные модели с соответствующими 95 %-ными доверительными интервалами (95 % ДИ).

Результаты

В соответствии с патологическими стадиями, пациенты распределились следующим образом: IA стадия диагностирована у 141 (55,5 %) пациентки, IB — у восьми (3,1 %), IIA стадия — у 60 (23,6 %), IIB стадия — у 32 (12,6 %), IIIA — у семи (2,8 %), и IIIC — у шести (2,4 %).

В процессе предоперационного теста на гормоночувствительность снижение G отмечалось у 27 пациенток (10,6 %), увеличение — у 13 (5,1 %), показатель не изменился у 214 (84,3 %) (табл. 2). Во всех случаях опухоль оставалась ЭР-позитивной, в то время как доля ПР-негативных опухолей увеличилась более чем в два раза.

Средний уровень Ki67 после теста составил $11,83 \pm 11,12$, в то время как в биопсийном материале этот показатель был выше более чем в два раза — $24,08 \pm 14,32$ ($p < 0,001$). Снижение уровня Ki67 наблюдалось у 200 (78,7 %) пациенток, а повышение — только у 42 (16,5 %). Средняя $\Delta Ki67$ составила 12,8 %.

Результаты расчетов показали, что после теста на гормоночувствительность показатели десятилетней общей выживаемости были достоверно выше ($p < 0,0001$), как при проведении только адъювантной гормонотерапии (ГТ), так и при сочетании гормонотерапии с химиотерапией (ГТ + ХТ) (табл. 3). При этом показатель выживаемости в группе ГТ в среднем увеличился на 2,5 %, а в группе ГТ + ХТ — на 2,1 %. Одновременно различий в приросте выживаемости между группами получено не было ($t = 1,23$, $p = 0,22$).

Таблица 2. Динамика морфологических и иммуногистохимических показателей в процессе краткосрочной предоперационной гормонотерапии

Показатель	Биопсийный материал (n = 254)	Операционный материал (n = 254)	p
Степень злокачественности, n (%)			
G1	48 (18,9 %)	66 (26 %)	0,031
G2	182 (71,6 %)	169 (66,5 %)	
G3	24 (9,5 %)	19 (7,5 %)	
Эстрогеновые рецепторы			
Экспрессия по Allred, балл	7,84 ± 0,72	7,67 ± 0,74	< 0,001
Прогестероновые рецепторы			
Экспрессия по Allred, балл	6,68 ± 2,34	5,07 ± 2,61	< 0,001
Ki67, %	24,08 ± 14,32	11,83 ± 11,12	< 0,001

Table 2. Dynamics of morphological and immunohistochemical parameters following short-term preoperative hormone therapy

Variable	Biopsy specimen (n = 254)	Surgical specimen (n = 254)	p-value
Tumor grade, n (%)			
G1	48 (18.9 %)	66 (26 %)	0.031
G2	182 (71.6 %)	169 (66.5 %)	
G3	24 (9.5 %)	19 (7.5 %)	
Estrogen receptor			
Allred score, mean ± SD	7.84 ± 0.72	7.67 ± 0.74	< 0.001
Progesteron receptor			
Allred score, mean ± SD	6.68 ± 2.34	5.07 ± 2.61	< 0.001
Ki67, %, mean ± SD	24.08 ± 14.32	11.83 ± 11.12	< 0.001

Таблица 3. Показатели десятилетней общей выживаемости в группах ГТ и ГТ + ХТ, рассчитанные до и после предоперационного теста на гормоночувствительность

Параметр	Гормонотерапия			Гормонотерапия + химиотерапия		
	до теста	после теста	разница	до теста	после теста	разница
Среднее	81,2 %	83,7 %	+2,5 %	83,8 %	85,9 %	+2,1 %
Медиана	83 %	86 %	+3 %	86 %	88 %	+2 %
SD	12,4 %	10,8 %	5,2 %	10,9 %	9,4 %	4,8 %

Table 3. Ten-year overall survival rates in the HT and HT + CT groups, calculated before and after preoperative hormone sensitivity testing

Variable	Hormone Therapy (HT)			Hormone Therapy + Chemotherapy (HT + CT)		
	Before Test	After Test	Difference	Before Test	After Test	Difference
Mean	81.2 %	83.7 %	+2.5 %	83.8 %	85.9 %	+2.1 %
Median	83 %	86 %	+3 %	86 %	88 %	+2 %
SD	12.4 %	10.8 %	5.2 %	10.9 %	9.4 %	4.8 %

В ходе исследования с целью выявления факторов, ассоциированных с улучшением прогноза, был выполнен многофакторный регрессионный анализ на основе расчетов, полученных при помощи алгоритма PREDICT (табл. 4).

Результаты исследования продемонстрировали, что только изменение уровня экспрессии Ki67 и ЭР, а также степени злокачественности достоверно улучшали показатели десятилетней выживаемости,

рассчитанной с помощью калькулятора PREDICT. Снижение уровня Ki67 на каждый процент увеличивает выживаемость на 0,089 % (p < 0,001). При снижении Ki67 на 20 % ожидаемое улучшение прогноза составляет 1,78 %. Снижение G на один уровень ассоциировано с улучшением прогноза на 2,34 % (p = 0,012). Снижение экспрессии ЭР после теста на гормоночувствительность также коррелирует с лучшим прогнозом (p = 0,033).

Таблица 4. Многофакторный регрессионный анализ факторов, влияющих на улучшение десятилетней выживаемости, рассчитанной с помощью PREDICT

Предиктор	β	SE	t	p-value
Константа	1,24	2,85	0,44	0,663
$\Delta Ki67$	0,089	0,018	4,94	< 0,001
ΔG	2,34	0,92	2,54	0,012
Возраст	0,02	0,03	0,67	0,505
Препарат для теста	0,45	0,68	0,66	0,509
Продолжительность теста	0,08	0,12	0,67	0,505
Гистотип	-0,23	0,62	-0,37	0,711
Исходный G	0,67	0,58	1,16	0,248
ΔER	0,45	0,21	2,14	0,033
ΔPR	0,12	0,15	0,80	0,425
Размер опухоли	0,01	0,02	0,50	0,618
N-статус	-0,34	0,52	-0,65	0,516
Стадия	0,18	0,45	0,40	0,690

Table 4. Multivariable regression analysis of factors associated with improvement in 10-year survival calculated using the PREDICT model

Predictor	β	SE	t	p-value
Constant	1.24	2.85	0.44	0.663
$\Delta Ki67$	0.089	0.018	4.94	< 0.001
ΔG	2.34	0.92	2.54	0.012
Age	0.02	0.03	0.67	0.505
Test medication	0.45	0.68	0.66	0.509
Test duration	0.08	0.12	0.67	0.505
Histological type	-0.23	0.62	-0.37	0.711
Baseline G	0.67	0.58	1.16	0.248
ΔER	0.45	0.21	2.14	0.033
ΔPR	0.12	0.15	0.80	0.425
Tumor size	0.01	0.02	0.50	0.618
N status	-0.34	0.52	-0.65	0.516
Stage	0.18	0.45	0.40	0.690

Обсуждение

Опухоли молочной железы, позитивные по гормональным рецепторам (люминальный подтип), диагностируются примерно в 75 % случаев РМЖ. Тем не менее, данная группа неоднородна и демонстрирует значимые различия как в клиническом течении, так и в ответе на эндокринную терапию. Это обуславливает необходимость тщательного анализа всех доступных биологических маркеров опухоли для разработки персонализированной стратегии лечения.

К средствам, позволяющим максимально персонализировать системную адъювантную терапию больных гормонозависимым РМЖ, в том числе относятся онлайн-калькулятор PREDICT

(www.predict.nhs.uk) и краткосрочный предоперационный тест на гормоночувствительность.

Результаты исследования продемонстрировали, что после тестовой гормонотерапии показатели десятилетней общей выживаемости были достоверно выше ($p < 0,001$), в группе адъювантной гормонотерапии, что одновременно привело к улучшению выживаемости также в группе комбинированной терапии (гормонотерапия + химиотерапия).

Одновременно результаты нашего исследования показали, что только снижение степени злокачественности ($p = 0,012$), уровня экспрессии ЭР ($p = 0,033$) и особенно Ki67 ($p < 0,001$) в процессе предоперационного теста на гормоночувствительность достоверно улучшали показа-

тели десятилетней выживаемости, рассчитанной с помощью калькулятора PREDICT.

Полученные данные полностью согласуются с результатами исследования G. Wishart и соавт. (2014). Цель данной работы заключалась в попытке улучшения прогностической точности PREDICT за счет добавления в калькулятор дополнительного параметра — маркера пролиферативной активности Ki67 [15]. Исследование основано на ретроспективном анализе данных 2165 пациенток ранним РМЖ из Великобритании. Методология исследования включала сравнение прогностической эффективности стандартной модели PREDICT и ее модифицированной версии, дополненной показателем Ki67. Основные результаты показали статистически значимое улучшение дискриминационной способности модели после включения Ki67. Клинический анализ продемонстрировал, что добавление Ki67 привело к изменению прогноза пятилетней выживаемости более чем на 1 % у 36 % пациенток. Особенно важно, что изменения в прогнозе у 5,8 % пациенток были достаточно существенными, чтобы потенциально повлиять на принятие клинического решения относительно назначения химиотерапии. Исследователи пришли к выводу, что включение маркера Ki67 в модель PREDICT не только статистически значимо улучшает ее прогностическую производительность, но и имеет важное клиническое значение. На основании полученных результатов была сформулирована рекомендация о внедрении Ki67 в рутинную клиническую практику и использовании этого маркера в составе прогностических моделей для оптимизации процесса принятия терапевтических решений. Значимость данной работы состоит в том, что она предоставила убедительные доказательства необходимости включения нового биомаркера в структуру широко используемой прогностической модели, что способствует дальнейшему развитию персонализированного подхода в лечении РМЖ.

Ограничение исследования. Одним из существенных ограничений является то, что расчет PREDICT по биопсии осуществлялся с использованием клиническо-лучевых данных о размере опухоли и статусе ЛУ, а по операционному материалу — с использованием морфологических данных по этим параметрам, что делает прямое сравнение результатов данных калькуляций не полностью корректным.

Заключение

Таким образом, ключевая роль в прогнозе выживаемости, рассчитанном с помощью клиническо-морфологического калькулятора PREDICT,

принадлежит биомаркеру Ki67. Именно снижение пролиферативной активности в процессе предоперационного теста на гормоночувствительность, в первую очередь, сопряжено с увеличением общей выживаемости. Использование Ki67 позволяет проводить более точную стратификацию риска, особенно среди пациенток с ЭР-положительным/HER2-отрицательным раком, где решение о необходимости химиотерапии часто представляет наибольшую сложность.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке научных исследований в рамках Государственного задания «Персонализации адъювантной терапии больных с люминальными HER2-негативными подтипами рака молочной железы с использованием предоперационного теста на гормоночувствительность» (номер государственного учета в системе ЕГИСУ НИОКТР: 124020600031-3).

Funding

This work was supported in part by a state assignment for scientific research entitled “Personalization of adjuvant therapy for patients with luminal HER2-negative breast cancer subtypes using a preoperative hormone sensitivity test” (state registration number in the Unified State Information System for Accounting of Research, Development and Technological Works: 124020600031-3).

Соблюдение правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» (протокол № 03 от 21.03.2024). Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (2013 revision). The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov (Protocol No. 3, March 21, 2024). All patients provided written informed consent to participate in the study.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Родионова М.В. — идея публикации, обработка материала, статистический анализ, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;

Родионов В.В. — разработка дизайна исследования, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных; Кометова В.В. — сбор материала исследования, проведение и оценка результатов гистологического и иммуногистохимического исследований;

Ашрафян Л.А. — научное редактирование.

Authors' contributions

All authors confirm that their contributions meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship.

Rodionova M.V. — study concept, material processing, statistical analysis, manuscript writing, data analysis and interpretation;
 Rodionov V.V. — study design development, manuscript writing, data analysis and interpretation;
 Kometova V.V. — study material collection, performance and evaluation of histological and immunohistochemical examinations;
 Ashrafyan L.A. — scientific editing.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024: 276. [Malignant tumors in Russia in 2023 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia. 2024: 276 (In Rus)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2025: 275. [Situation with cancer care in Russia in 2024. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia. 2025: 275 (In Rus)].
3. Sasada S., Kondo N., Hashimoto H., et al. Prognostic impact of adjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive and HER2-negative T1a/bN0M0 breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2023; 202(3): 473-483.-DOI: 10.1007/s10549-023-07097-6.
4. Loibl S., André F., Bachelot T., et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2024; 35(2): 159-182.-DOI: 10.1016/j.annonc.2023.11.016.
5. Invasive breast cancer. NCCN Guidelines Version 2.2025; 262.
6. Рак молочной железы. Клинические рекомендации. Ассоциация онкологов России. 2021; 127. [Breast cancer. Clinical recommendations. Association of Oncologists of Russia. 2021: 127 (In Rus)].
7. Тюляндин С.А., Стенина М.Б., Фролова М.А. Практические инструменты, облегчающие выбор адъювантной лекарственной терапии у больных операбельным люминальным HER2-негативным раком молочной железы. *Злокачественные опухоли.* 2024; 14(2): 51-57.-DOI: 10.18027/2224-5057-2024-003. [Tjulandin S.A., Stenina M.B., Frolova M.A. Practical tools to facilitate the choice of adjuvant systemic therapy for resectable luminal HER2-negative breast cancer. *Malignant Tumours.* 2024; 14(2): 51-57.-DOI: 10.18027/2224-5057-2024-003 (In Rus)].
8. Kattan M.W., Hess K.R., Amin M.B., et al. American Joint Committee on Cancer acceptance criteria for inclusion of risk models for individualized prognosis in the practice of precision medicine. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66(5): 370-374.-DOI: 10.3322/caac.21339.
9. Wishart G.C., Azzato E.M., Greenberg D.C., et al. PREDICT: a new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2010; 12(1): R1.-DOI: 10.1186/bcr2464.
10. Wishart G.C., Bajdik C.D., Azzato E.M., et al. A population-based validation of the prognostic model PREDICT for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2011; 37(5): 411-417.-DOI: 10.1016/j.ejso.2011.02.001.
11. de Glas N.A., Bastiaannet E., Engels C.C., et al. Validity of the online PREDICT tool in older patients with breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer.* 2016; 114(4): 395-400.-DOI: 10.1038/bjc.2015.466.
12. Engelhardt E.G., van den Broek A.J., Linn S.C., et al. Accuracy of the online prognostication tools PREDICT and Adjuvant! for early-stage breast cancer patients younger than 50 years. *Eur J Cancer.* 2017; 78: 37-44.-DOI: 10.1016/j.ejca.2017.03.015.
13. Wong H.S., Subramaniam S., Alias Z., et al. The predictive accuracy of PREDICT: a personalized decision-making tool for Southeast Asian women with breast cancer. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(8): e593.-DOI: 10.1097/MD.0000000000000593.
14. Maishman T., Copson E., Stanton L., et al. An evaluation of the prognostic model PREDICT using the POSH cohort of women aged ≤40 years at breast cancer diagnosis. *Br J Cancer.* 2015; 112(6): 983-991.-DOI: 10.1038/bjc.2015.57.
15. Wishart G.C., Rakha E., Green A., et al. Inclusion of Ki67 significantly improves performance of the PREDICT prognostication and prediction model for early breast cancer. *BMC Cancer.* 2014; 14: 908.-DOI: 10.1186/1471-2407-14-908.
16. Candido Dos Reis F.J., Wishart G.C., Dicks E.M., et al. An updated PREDICT breast cancer prognostication and treatment benefit prediction model with independent validation. *Breast Cancer Res.* 2017; 19(1): 58.-DOI: 10.1186/s13058-017-0852-3.
17. Makris A., Powles T., Allred D.C., et al. Changes in hormone receptors and proliferation markers in tamoxifen treated breast cancer patients and the relationship with response. *Breast Cancer Res Treat.* 1998; 48(1): 11-20.-DOI: 10.1023/A:1005973529921.
18. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, Forbes J.F., Cuzick J., Buzdar A., et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2008; 9(1): 45-53.-DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70385-6.
19. DeCensi A., Guerrieri-Gonzaga A., Gandini S., et al. Prognostic significance of Ki-67 labeling index after short-term presurgical tamoxifen in women with ER-positive breast cancer. *Ann Oncol.* 2011; 22(3): 582-587.-DOI: 10.1093/annonc/mdq427.
20. Smith I., Robertson J., Kilburn L., et al. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21: 1443-1454.-DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30458-7.

Поступила в редакцию / Received / 15.02.2026
 Прошла рецензирование / Reviewed / 06.03.2026
 Принята к печати / Accepted for publication / 19.03.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Мария Валерьевна Родионова / Maria V. Rodionova / ORCID ID: 0000-0002-0658-1454; eLibrary SPIN: 8186-9358; Researcher ID (WOS): U-8132-2019; Author ID (Scopus): 57035191400.

Валерий Витальевич Родионов / Valery V. Rodionov / ORCID ID: 0000-0003-0096-7126; eLibrary SPIN: 2716-7193; Researcher ID (WOS): ААН-4223-2020; Author ID (Scopus): 56801413600.

Влада Владимировна Кометова / Vlada V. Kometova / ORCID ID: 0000-0001-9666-6875; eLibrary SPIN: 770568; Researcher ID (WOS): ААН-4161-2020; Author ID (Scopus): 56801795300.

Лев Андреевич Ашрафян / Levon A. Ashrafyan / ORCID ID: 0000-0001-6396-4948; eLibrary SPIN: 4870-1626; Researcher ID (WOS): H-9702-2018; Author ID (Scopus): 57194173388.

