

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-57-64>

Предоперационный тест на гормоночувствительность как инструмент персонификации системной терапии больных раком молочной железы

М.В. Родионова¹, В.В. Родионов¹, В.В. Кометова¹, О.В. Бурменская¹, В.К. Боженко^{1, 2}, Л.А. Ашрафян¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

²ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

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

Рак молочной железы является гетерогенным заболеванием. Люминальные опухоли молочной железы составляют до 75 % всех случаев рака молочной железы. Однако даже внутри этой большой группы имеются существенные отличия в особенностях течения и терапевтического ответа заболевания на гормонотерапию, что диктует необходимость изучения и учета всех доступных биологических характеристик злокачественного новообразования для формирования оптимальной тактики лечения. В настоящее время вопрос о назначении адъювантной терапии больным раком молочной железы в основном решается на основании клинико-патологических факторов. Мультигенные сигнатуры, которые помогли бы в персонификации системной терапии, в настоящее время в нашей стране недоступны. По этой причине идет постоянный поиск инструментов, которые могли бы действительно прогнозировать эффективность гормонотерапии на ранних этапах лечения. Одним из таких инструментов является предоперационный тест на гормоночувствительность.

Ключевые слова: рак молочной железы, рецепторы эстрогенов, рецепторы прогестерона, Ki-67, гормонотерапия, биомаркер, предоперационный тест

Для цитирования: Родионова М.В., Родионов В.В., Кометова В.В. и др. Предоперационный тест на гормоночувствительность как инструмент персонификации системной терапии больных раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(3):57–64.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-57-64>

Preoperative hormone sensitivity test as a tool for personalizing systemic therapy in breast cancer patients

M. V. Rodionova¹, V. V. Rodionov¹, V. V. Kometova¹, O. V. Burmenskaya¹, V. K. Bozhenko^{1, 2}, L. A. Ashrafyan¹

¹V. I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117198, Russia;

²Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Valeriy Vitalyevich Rodionov dr.valery.rodionov@gmail.com

Breast cancer is a heterogeneous disease. Luminal breast cancers account for up to 75 % of all breast cancer cases. However, even within this large group, there are significant differences in the course of the disease and therapeutic response to endocrine therapy, which dictates the need to explore and consider all available biological characteristics of the malignant tumor in optimal treatment decision making. Currently, adjuvant therapy for patients with breast cancer is mainly based on clinical and pathological factors. Multigene signatures that would help in personalizing systemic therapy are currently not available in our country. Therefore, there is a constant search for tools that could effectively predict the effectiveness of endocrine therapy at the early stages of treatment. One of such tools is a preoperative hormone sensitivity test.

Keywords: breast cancer, estrogen receptors, progesterone receptors, Ki-67, hormone therapy, biomarker, preoperative test

For citation: Rodionova M.V., Rodionov V.V., Kometova V.V. et al. Preoperative hormone sensitivity test as a tool for personalizing systemic therapy in breast cancer patients. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2025;21(3):57–64. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-57-64>

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее актуальной проблемой современной онкологии, что в первую очередь обусловлено высокой заболеваемостью. Согласно данным GLOBOCAN – совместного проекта Всемирной организации здравоохранения и Международного агентства исследований рака, в 2022 г. в мире было зарегистрировано >2 308 897 новых больных РМЖ, что составило 11,6 % всех случаев злокачественных новообразований (ЗНО) [1]. В Российской Федерации в 2023 г. выявлено 82 499 новых случаев РМЖ, при этом заболеваемость составила 105,37 случая на 100 тыс. женского населения [2]. Именно РМЖ в нашей стране занимает 2-е место в структуре общей онкологической заболеваемости после опухолей кожи, составляя 12,3 %, в то время как в структуре женской онкологической заболеваемости он лидирует на протяжении уже многих лет, достигая 22,5 %, причем прирост заболеваемости за последние 10 лет составил 22,94 %. РМЖ продолжает оставаться ведущей причиной онкологической смертности среди женщин: на его долю приходится 6,9 % всех случаев смерти от ЗНО в мире и 665 684 случая смерти в год (GLOBOCAN, 2022) [1]. В Российской Федерации смертность от РМЖ (грубый показатель) в 2023 г. составила 23,73 случая на 100 тыс. женского населения, причем в течение последних 10 лет этот показатель уменьшился на 16,22 % [2]. Снижение смертности, с одной стороны, связано с улучшением ранней диагностики (так, в 2024 г. РМЖ I стадии был диагностирован у 34,0 % пациентов, тогда как 10 лет назад – лишь у 23,6 % [3]), с другой – обусловлено внедрением в клиническую практику эффективной адъювантной терапии, которая в первую очередь зависит от максимальной индивидуализации лечения [4, 5]. Персонализированная терапия ЗНО подразумевает назначение пациентам оптимального лечения согласно их индивидуальным особенностям, включая генетический профиль и молекулярные характеристики конкретных опухолей. Персонализированная медицина в онкологии особенно важна: ни в какой другой специальности коридор между эффективностью и токсичностью лечения не является столь узким, а различия между пациентами – столь существенными. Мы имеем дело не только со значительными различиями между ЗНО различных органов, но и с выраженной гетерогенностью опухолей одного типа. РМЖ является биологически неоднородным заболеванием.

Особенности течения, лечения и прогноза РМЖ определяются прежде всего молекулярно-биологическим подтипом опухоли, что обуславливает исключительную важность корректной дифференцировки данного заболевания с учетом биологических свойств опухоли. Гормоноположительные или люминальные опухоли молочной железы составляют до 75 % всех случаев РМЖ. Однако даже внутри этой большой группы имеются существенные отличия в особенностях течения и терапевтического ответа заболевания на гормонотерапию (ГТ), что диктует необходимость изучения и учета всех доступных биологических характеристик злокачественного новообразования для формирования оптимальной тактики лечения. Основой адъювантного системного лечения люминального РМЖ является ГТ, однако для люминального В подтипа добавление к лечению курсов химиотерапии (ХТ) может принести дополнительную пользу даже на ранних стадиях болезни. В то же время применение цитотоксической терапии в адъювантном режиме для люминального А подтипа даже при метастатическом поражении лимфатических узлов не улучшает результаты лечения. Таким образом, для того чтобы оптимально спланировать адъювантную системную терапию люминального РМЖ, клиницист должен обладать инструментом, действительно прогнозирующим эффективность ГТ на ранних этапах лечения.

В настоящее время вопрос о назначении адъювантной ХТ в основном решается на основании клинико-патологических факторов неблагоприятного прогноза, таких как наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (N+), высокая степень злокачественности (G₃), низкая экспрессия эстрогеновых рецепторов (ЭР) и/или отсутствие экспрессии прогестероновых рецепторов (ПР), высокий Ki-67, молодой возраст пациентки. К сожалению, если основываться исключительно на клинико-морфологических факторах неблагоприятного прогноза, риск прогрессирования заболевания зачастую переоценивается. Кроме того, каждый из этих факторов, взятый в отдельности, свидетельствует лишь о возможном риске прогрессирования, равном ~20 % в течение 5 лет. При этом практически невозможно идентифицировать и отделить больных, имеющих высокий шанс попасть в эти 20 %, от тех 80 % пациенток, которые с большей долей вероятности избегут этой участи [6].

Профили мультигенной экспрессии значительно расширили наши возможности в прогнозировании

отдаленных рецидивов заболевания при эстроген-рецептор-положительном РМЖ после хирургического вмешательства и ГТ [7]. Мультигенные сигнатуры используются в сочетании с различными клиническими характеристиками для уточнения группы пациентов, у которых дополнительная ХТ реально может улучшить прогноз заболевания. Наиболее известными в настоящее время мультигенными сигнатурами, позволяющими определить риск рецидива, являются Oncotype DX (Recurrence Score, RS) (Genomic Health), Prosigna (Risk of Recurrence) на основе PAM50 (NanoString Technologies), Breast Cancer Index (Biotheranostics), EndoPredict (EPclin) (Myriad Genetics) и 70-генная сигнатура MammaPrint (Netherlands Cancer Institute). Представленные сигнатуры одобрены рядом клинических рекомендаций и регулярно используются клиницистами в некоторых странах [8–12]. Однако, несмотря на прогностическую ценность мультигенных сигнатур, имеется ряд проблем, которые лимитируют их использование.

Так, в Великобритании было проведено исследование OPTIMA, которое сравнивало результаты различных генетических тестов и показало их умеренную конкордантность [13]. В исследование было включено 330 больных, которым одновременно выполнялись тесты Oncotype DX, MammaPrint, Prosigna, MammaTyper, NexCourseBreast (IHC4-AQUA) и Blueprint. Результаты оказались неожиданными: только в 39,4 % случаев опухоли были классифицированы одинаково всеми тестами, в 60,6 % случаев же они были отнесены к разным категориям риска, что соответствует конкордантности определения степени злокачественности опухоли 3 разными патоморфологами. Иными словами, если по результатам одного теста опухоль относится к группе высокого риска, то по данным другого она может относиться к группе низкого риска, что, безусловно, снижает доверие к этим тестам.

Препятствует широкому практическому применению мультигенных тестов также их высокая стоимость — от 3,5 до 4,5 тыс. долларов. Прежде всего по этой причине Oncotype DX проводится примерно у 1/3 пациентов с гормонозависимым РМЖ в США и менее чем у 20 % больных в ряде европейских стран [6]. Кроме того, данные сигнатуры не зарегистрированы на территории Российской Федерации. В России имеется единственная зарегистрированная мультигенная сигнатура для оценки риска рецидива РМЖ — «Глобал Индекс РМЖ®» (регистрационное удостоверение № РЗН2019/8152 от 27 февраля 2019 г.). В основе этого молекулярного теста лежит определение профиля экспрессии 24 генов с целью определения риска появления метастазов в течение 10 лет у пациенток с гормонозависимым РМЖ. Но главная проблема, лимитирующая использование данной сигнатуры в рутинной практике, связана с тем, что она не внесена в клинические рекомендации.

По этой причине идет поиск более доступных и дешевых методов персонификации адъювантной терапии РМЖ. Одним из таких методов является предоперационный тест на гормоночувствительность, который заключается в краткосрочном (2–4 нед) назначении гормональных препаратов на дооперационном этапе. Оценка динамики пролиферативной активности опухоли по изменению уровня Ki-67 и экспрессии гормональных рецепторов позволяет спрогнозировать клинический ответ и оценить эффективность ГТ *in vivo*, и, соответственно, избавить часть пациентов от ненужной высокотоксичной ХТ.

Впервые попытка оценить чувствительность опухоли к неадъювантной ГТ с использованием индекса пролиферации Ki-67 была предпринята М. Dowsett и соавт. в 1998 г. [14]. В пилотное исследование были включены пациентки ($n = 21$) с первично-операбельным РМЖ, у которых иммуноцитохимически в материале аспирационной биопсии определяли исходные показатели экспрессии ЭР, ПР и Ki-67, а также методом проточной цитофлуориметрии — плоидность и фракцию клеток в S-фазе (SPF). Повторное аналогичное исследование проводилось через 2 и 8 нед после ежедневного приема тамоксифена в дозе 20 мг/сут. Объективный ответ оценивался клинически с использованием критериев The Union for International Cancer Control (UICC). Двенадцать пациенток ответили на лечение (в 2 случаях был зарегистрирован полный ответ, в 10 — частичный), у 7 пациенток наблюдалось прогрессирование заболевания. Клинический ответ был зарегистрирован преимущественно у пациенток с положительным статусом ЭР ($p = 0,002$), ПР ($p = 0,006$) и низкой фракцией SPF ($p = 0,06$). После 2 нед приема тамоксифена в группе пациенток, ответивших на терапию, средний показатель Ki-67 (доля окрашенных клеток) снизился в среднем в 4,8 раза, а в группе не ответивших на лечение — остался практически без изменения ($p = 0,005$). В то же время статистически значимого изменения SPF зарегистрировано не было. Снижение уровня экспрессии ЭР относительно исходного было отмечено у 3 из 15 пациенток, причем все они ответили на лечение. Повышение экспрессии ПР наблюдалось у 7 из 17 пациенток, у 6 из которых наблюдался объективный ответ. Похожие изменения уровней экспрессии ЭР и ПР были получены и через 8 нед приема тамоксифена, однако снижение Ki-67 и SPF в этом временном интервале не коррелировало с клиническим ответом. Авторы сделали вывод о том, что снижение Ki-67 и уровня экспрессии ЭР, а также повышение экспрессии ПР на фоне краткосрочного приема тамоксифена могут прогнозировать терапевтический ответ на ГТ.

В 2000 г. были опубликованы результаты исследования аналогичного дизайна, в котором у 54 больных РМЖ изменение маркеров оценивалось на 14-й

и 60-й дни предоперационной терапии тамоксифеном [15]. Результаты однофакторного анализа показали, что исходные уровни ЭР и ПР являются статистически значимыми предиктивными факторами ответа на ГТ ($p < 0,0001$ и $< 0,003$ соответственно). Повышение уровня экспрессии ПР и снижение Ki-67 через 2 нед приема тамоксифена статистически значимо свидетельствовало о чувствительности опухоли к ГТ ($p < 0,03$ и $< 0,04$ соответственно). Напротив, отсутствие экспрессии ЭР, наличие метастатических лимфатических узлов и отсутствие снижения Ki-67 после 2 нед приема тамоксифена статистически значимо коррелировало с повышенным риском рецидивирования РМЖ ($p < 0,05$). В данном исследовании хирургическое лечение пациенткам не проводилось из-за наличия сопутствующей патологии или преклонного возраста, а безрецидивный период оценивался от начала лечения до появления отдаленных метастазов.

Попытка оценить информативность динамики изменения Ki-67 относительно исходного уровня в прогнозировании клинического ответа и в оценке эффективности гормональных препаратов была предпринята в крупном мультицентровом двойном слепом рандомизированном исследовании IMPACT [16]. В исследование вошло 330 пациенток в период постменопаузы с первично-операбельным или местнораспространенным условно операбельным эстроген-рецептор-положительным РМЖ. Пациентки были рандомизированы в группы терапии тамоксифеном 20 мг/сут, анастрозолом 1 мг/сут и комбинацией этих препаратов в равной пропорции. Иммуногистохимическое определение ЭР, ПР, HER2 и Ki-67 проводилось в материале трепанобиопсии до начала лечения и через 2 нед, а также в операционном материале через 12 нед терапии. Окончательно в анализируемую группу вошло 259 пациенток. Во всех группах показано статистически значимое снижение уровня Ki-67 после 2 и 12 нед лечения. Причем снижение было статистически значимо выше в группе анастрозола в сравнении с группой тамоксифена ($p = 0,004$ и $0,001$ соответственно), в то время как между группами тамоксифена и комбинации препаратов статистически значимых различий не отмечено ($p = 0,6$ и $0,912$ соответственно). Снижение Ki-67 относительно исходного уровня отмечено на 2-й (75,3 % vs 61,7 %) и 12-й неделе (73,2 % vs 67,3 %) терапии в группах анастрозола и тамоксифена. Обращает на себя внимание тот факт, что эти изменения были более выражены в группе пациенток, у которых регистрировался объективный ответ. Вместе с тем только в группе тамоксифена снижение Ki-67 в группе пациенток с объективным ответом было статистически значимо ($p = 0,013$).

В процессе ГТ изменялся и рецепторный статус опухолей. На 12-й неделе отмечалось снижение уровня экспрессии ЭР как в группе тамоксифена, так

и в группе анастрозола ($p < 0,05$). В группе анастрозола также было отмечено значительное снижение экспрессии ПР на 2-й и на 12-й неделе наблюдения — на 41 и 82 % соответственно. В то же время в группе тамоксифена уровень экспрессии ПР повышался на 48 % на 2-й неделе лечения, а к 12-й неделе практически возвращался к исходным значениям.

Кроме того, в работе была выявлена статистически значимая корреляция между снижением уровня Ki-67 и повышением экспрессии ПР в группе тамоксифена, однако в группе анастрозола ее не выявлено. Отмеченное повышение уровня ПР в группе тамоксифена контрастирует со значительным подавлением экспрессии данных рецепторов в группе анастрозола. Однако разнонаправленное изменение уровня ПР в обеих группах прямо и статистически значимо коррелирует с подавлением пролиферативной активности опухоли. Снижение уровня экспрессии ПР на фоне приема анастрозола говорит об эффективности депривации эстрогенов вследствие зависимости ПР от эстрогенов, а повышение уровня ПР в группе тамоксифена является индикатором агонистического эффекта на их ген, что также является индикатором биологической чувствительности опухоли. Феномен раннего увеличения экспрессии ПР и повышенной чувствительности опухолевых клеток к ГТ был описан A. Howel и соавт. еще в 1987 г. [17].

При анализе результатов неоадьювантной ГТ РМЖ в исследовании IMPACT в сравнении с данными эффективности адьювантной ГТ в исследовании ATAC был выявлен ряд закономерностей. В первом исследовании критерием эффективности терапии были объективный ответ и динамика изменения молекулярных маркеров, во втором — показатель безрецидивной выживаемости. При медиане наблюдения 100 мес в исследовании ATAC, включавшем 9366 пациенток с эстроген-рецептор-положительным РМЖ в постменопаузе, показано увеличение безрецидивной выживаемости на 27 % в группе анастрозола по сравнению с группой тамоксифена [18]. Характер изменения уровня Ki-67 в исследовании IMPACT как через 2 нед, так и через 12 нед ГТ зеркально коррелировал с показателями безрецидивной выживаемости в исследовании ATAC. Таким образом, краткосрочные пилотные проекты с оценкой молекулярных опухолевых маркеров в динамике могут быть рекомендованы для обоснования проведения в дальнейшем крупномасштабных дорогостоящих исследований. Тем не менее невозможно полностью отказаться от рандомизированных исследований III фазы, так как только результаты исследования ATAC не выявили статистически значимых различий в эффективности тамоксифена и анастрозола по показателю общей выживаемости при сроке наблюдения 100 мес ($p = 0,7$) [18].

Имеется еще один важный аспект исследования IMPACT. В отличие от стандартных адьювантных

исследований, оценивающих отдаленные показатели выживаемости, неоадьювантная модель с оценкой молекулярных опухолевых маркеров в качестве предиктивных факторов позволяет выявить резистентность опухоли к ГТ уже на ранних этапах лечения. На основании полученных данных в исследовании IMPACT в группе анастрозола у 52 из 56 пациенток с эстроген-рецептор-положительным РМЖ после двухнедельного приема препарата отмечалось снижение пролиферации опухолевых клеток, что свидетельствовало о том, что терапия ингибиторами ароматазы в подавляющем числе случаев оказалась эффективной. Однако характер динамических изменений показателя Ki-67 в период от 2 до 12 нед терапии существенно различался внутри этой группы пациенток. У большинства из них (85 %) снижение показателя Ki-67, отмеченное спустя 2 нед от начала терапии, нарастало вплоть до 12-й недели на фоне продолжившейся неоадьювантной терапии. У 15 % больных, напротив, к 12-й неделе от начала лечения снижение показателя Ki-67 останавливалось, а в некоторых случаях был отмечен его рост, что может являться биологическим свидетельством ранней приобретенной резистентности к проводимой терапии. Это теоретическое предположение было подтверждено клиническими данными: безрецидивная выживаемость пациенток с приобретенной резистентностью не отличалась от таковой у пациенток с резистентностью *de novo* и была статистически значимо ниже по сравнению с группой больных, у которых наблюдалось длительное стойкое снижение Ki-67. Таким образом, динамическая оценка пролиферативной активности опухоли делает возможным использование биомаркеров в исследованиях таргетных препаратов по преодолению приобретенной опухолью гормонорезистентности.

Существует ряд других исследований по неоадьювантной ГТ РМЖ, в которых Ki-67 интенсивно изучался как предиктор терапевтической эффективности гормональных препаратов.

В работу A. DeCensi и соавт. (2011) было включено 120 женщин с гормонозависимым РМЖ в пре- и постменопаузе, которым на дооперационном этапе в течение 4 нед назначался тамоксифен 20 мг/сут [19]. При сроке наблюдения, составившем 7,2 года, пациентки с Ki-67 после лечения во II (14–19 %), III (20–29 %) и верхнем (≥ 30 %) квартилях имели риск рецидива заболевания 2,92 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,95–8,96), 4,37 (95 % ДИ 1,56–12,25) и 6,05 (95 % ДИ 2,07–17,65) соответственно по сравнению с представительницами нижнего квартиля (< 14 %) ($p = 0,001$). Риск рецидива составлял 2,2 % (95 % ДИ 0,9–5,0) на каждый балл увеличения исходного Ki-67 ($p = 0,076$) и 5,0 % (95 % ДИ 2,3–7,7) на каждый балл увеличения Ki-67 после приема тамоксифена ($p < 0,001$). Смертность была в 5,5 (95 % ДИ 1,26–23,16) раза выше у па-

циенток с Ki-67 ≥ 20 % после приема препарата, чем у пациенток с Ki-67 < 20 % ($p = 0,006$). Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что кратковременное неоадьювантное применение тамоксифена является хорошим предиктором безрецидивной и общей выживаемости. Поэтому предоперационный тест на гормоночувствительность может успешно использоваться в качестве дополнительного суррогатного биомаркера для персонализации адьювантного лечения и в скрининге новых лекарственных препаратов.

РОЕТИС представляет собой многоцентровое исследование III фазы, в котором 4480 пациенток в постменопаузе с гормоноположительным ранним РМЖ были рандомизированы в группу краткосрочного (14 ьбббсут) пред- и периоперационного назначения ингибиторов ароматазы (летрозол или анастрозол) и в группу контроля [20]. Данные РОЕТИС показали, что пациентки с низким исходным уровнем Ki-67 (< 10 %) имели низкий риск рецидива – 4,3 % при HER2-отрицательном РМЖ и 10,1 % при HER2-положительном РМЖ. Одновременно авторы обратили внимание на тот факт, что среди пациенток с изначально высоким Ki-67 через 2 нед терапии Ki-67 уменьшился до уровня низкого у 73 % больных. И эта группа имела более благоприятный прогноз – 5-летний риск рецидива составил 8,4 % в сравнении с 21,5 % у пациенток, у которых уровень Ki-67 оставался высоким. На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что большинству пациенток с базовым низким уровнем Ki-67 или при снижении последнего после предоперационного теста на гормоночувствительность можно рекомендовать только адьювантную ГТ, в то время как пациенткам, у которых после двухнедельного курса ГТ Ki-67 остается высоким, необходимо дополнительно назначать адьювантную ХТ или искать новые терапевтические подходы.

Подобный подход к назначению адьювантной системной терапии у пациенток с ранними стадиями РМЖ, базирующийся на оценке динамики Ki-67 в процессе кратковременной (3 нед) предоперационной ГТ, представлен в многоцентровом проспективном, рандомизированном исследовании ADAPT [21]. Всего в исследование было включено 5625 пациенток с гормоноположительным HER2-отрицательным РМЖ. Из них 2290 пациенток получали исключительно ГТ и относились к группе pN0–1 (отсутствие метастазов в лимфатические узлы или наличие метастазов в 1–3 лимфатических узла). Контрольную группу ($n = 868$) составили пациентки группы низкого рецидива на основании 21-генной сигнатуры ($RS \leq 11$). В экспериментальную группу вошли пациентки ($n = 1422$) умеренного риска ($RS 12–25$) со снижением Ki-67 до уровня ≤ 10 % на фоне кратковременной предоперационной ГТ. Все остальные

пациентки, включая группы N0–1, RS 12–25 без ответа на ГТ, получали высокодозную ХТ с последующей ГТ.

Среди 3756 пациенток, у которых была доступна информация об уровне Ki-67 после предоперационного теста, у 59,9 % наблюдался ответ на ГТ. Ki-67 чаще снижался при использовании ингибиторов ароматазы, чем тамоксифена: 78,1 % против 41,1 % ($p < 0,001$). Среди небольшого числа (9 %) пациенток в постменопаузе, получавших тамоксифен, ответ на ГТ отмечен у 54,4 %; среди еще меньшего (2 %) числа больных в пременопаузе, получавших ингибиторы ароматазы в сочетании с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, ответ на ГТ отмечен у 64,7 %. Ответ на ГТ напрямую зависел от распространенности опухолевого процесса, но даже при статусе N2–3 составлял около 50 %.

В общей группе данные в отношении RS и ответа на ГТ были доступны для 4203 пациенток. Ответ на ГТ составил 78,8 % при RS 0–11 ($n = 825$), 62,2 % при RS 12–25 ($n = 2651$) и 32,7 % при RS >25 ($n = 727$); таким образом, он напрямую зависел от риска рецидива по данным мультигенной сигнатуры ($p < 0,001$). Среди 868 пациенток с pN0–1 и RS 0–11 средний базовый и постэндокринный уровни Ki-67 составили 15 и 5 % соответственно. Среди 724 из 868 пациенток с документированным Ki-67 после ГТ у 81,1 % был зарегистрирован ответ (в группе ингибиторов ароматазы – 94,4 %, в группе тамоксифена – 61,7 %). Среди всех пациенток ($n = 2162$) с документально подтвержденными N0–1 и RS 12–25 и измеренным после теста Ki-67 медиана исходного и постэндокринного уровней маркера пролиферативной активности составила 20 и 10 % соответственно. Из этих пациенток у 67,9 % наблюдался ответ на ГТ (у 86,7 % – при применении ингибиторов ароматазы, у 47,4 % – при приеме тамоксифена). Среди пациенток, у которых получен ответ на ГТ, медиана исходного и постэндокринного уровней Ki-67 составила 15 и 5 % соответственно. Таким образом, пациентки, демонстрирующие ответ на ГТ, как правило, изначально имели более низкий исходный уровень Ki-67, и именно у этой когорты больных

наблюдалось более значительное снижение Ki-67 в процессе теста на гормоночувствительность. Напротив, среди не ответивших на ГТ пациенток медиана постэндокринного уровня Ki-67 составила 20 %, причем этот уровень не снижался в сравнении с базовым значением.

Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости в экспериментальной и контрольной группах составил 95,6 % вместо 96,3 % и только 92,8 % для пациенток, не ответивших на ГТ; пятилетняя общая выживаемость – 97,3 % вместо 98,0 % и только 96,7 % для пациенток, не ответивших на ГТ.

У пациенток в возрасте ≤ 50 лет 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 97,4 % в экспериментальной группе, 96,8 % – в контрольной группе и 92,5 % – у больных, у которых не получен ответ на лечение. У пациенток старше 50 лет данный показатель составил 95,1; 96,1 и 93,6 % соответственно.

Таким образом, авторы сделали справедливый вывод о том, что как мультигенная сигнатура, так и предоперационный тест на гормоночувствительность могут быть эффективными инструментами при отказе от адъювантной ХТ у больных РМЖ с ограниченным метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов (≤ 3).

Вместе с тем остается целый ряд вопросов, которые пока не имеют ответов. Вот только некоторые из них:

1. При оценке результатов теста на гормоночувствительность необходимо учитывать базовые и конечные уровни Ki-67 или динамику снижения данного показателя?
2. Какова оптимальная продолжительность теста на гормоночувствительность?
3. Улучшит ли результаты теста на гормоночувствительность добавление овариальной супрессии к тамоксифену у пациенток в пременопаузе?
4. Имеется ли корреляция уровня экспрессии ЭР, ПР и Ki-67, оцениваемого иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим методами в процессе предоперационного теста на гормоночувствительность?

Чтобы ответить на эти и другие вопросы, безусловно, требуется проведение дополнительных исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Laversanne M., Sung H. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74(3):229–63.
2. 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 с.
Malignant tumors in Russia in 2023 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 276 p. (In Russ.).
3. 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 с.
Situation with cancer care in Russia in 2024. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2025. 275 p. (In Russ.).

4. Rossi L., Stevens D., Pierga J. et al. Impact of adjuvant chemotherapy on breast cancer survival: a real-world population. *PloS One* 2015;10(7):e0132853. DOI: 10.1371/journal.pone.0132853
5. Hara F., Shien T., Iwata H. Prognostic impact of adjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive and HER2-negative T1a/bN0M0 breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2023;202(3):473–83. DOI: 10.1007/s10549-023-07097-6
6. 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):51–7. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-003
Tyulyandin 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. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors* 2024;14(2):51–7. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-003
7. Massagué J. Sorting out breast-cancer gene signatures. *N Engl J Med* 2007;356(3):294–7. DOI: 10.1056/NEJMe068292
8. Harris L.N., Ismaila N., McShane L.M. et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(10):1134–50. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.2289
9. Duffy M.J., Harbeck N., Nap M. et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *Eur J Cancer* 2017;75:284–98. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.01.017
10. Andre F., Ismaila N., Henry N.L. et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update – Integration of Results From TAILORx. *JCO* 2019;37:1956–64. DOI: 10.1200/JCO.19.00945
11. Curigliano G., Burstein H.J., Gnant M. et al. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Ann Oncol* 2023;34(11):970–86. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.11.001
12. Loibl S., André F., Bachelot T. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2024;35(2):159–82. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.11.016
13. Bartlett J.M., Bayani J., Marshall A. et al. Comparing breast cancer multiparameter tests in the OPTIMA prelim trial: no test is more equal than the others. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(9):1–9. DOI: 10.1093/jnci/djw050
14. 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
15. Cuzick J., Dowsett M., Pineda S. et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(32):4273–8. DOI: 10.1023/a:1005973529921
16. Dowsett M., Smith I.E., Ebbs S.R. et al. Short-term changes in Ki-67 during neoadjuvant treatment of primary breast cancer with anastrozole or tamoxifen alone or combined correlate with recurrence-free survival. *Clin Cancer Res* 2005;11:951–8.
17. Howell A., Harland R.N., Barnes D.M. et al. Endocrine therapy for advanced carcinoma of the breast: relationship between the effect of tamoxifen upon concentrations of progesterone receptor and subsequent response to treatment. *Cancer Res* 1987;47(1):300–4.
18. ATAC Trialists' Group, Forbes J.F., Cuzick J. 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):582–7. DOI: 10.1093/annonc/mdq427
20. Smith I., Robertson J., Kilburn L. et al. Long-term outcome and prognostic value of Ki-67 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;21:1443–54. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30677-X
21. Nitz U., Gluz O., Kümmel S. et al. Endocrine therapy response and 21-gene expression assay for therapy guidance in HR+/HER2– early breast cancer. *J Clin Oncol* 2022;40:2557–67. DOI: 10.1200/JCO.21.02759

Вклад авторов

М.В. Родионова: написание статьи;

В.В. Родионов: концепция и дизайн исследования, написание статьи;

В.В. Кометова, О.В. Бурменская, В.К. Боженко: редактирование статьи;

Л.А. Ашрафян: концепция и дизайн исследования.

Authors' contributions

M.V. Rodionova: article writing;

V.V. Rodionov: study concept and design, article writing;

V.V. Kometova, O.V. Burmenskaya, V.K. Bozhenko: article editing;

L.A. Ashrafyan: study concept and design.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Родионова / M.V. Rodionova: <https://orcid.org/0000-0002-0658-1454>

В.В. Родионов / V.V. Rodionov: <https://orcid.org/0000-0003-0096-7126>

В.В. Кометова / V.V. Kometova: <https://orcid.org/0000-0001-9666-6875>

О.В. Бурменская / O.V. Burmenskaya: <https://orcid.org/0000-0003-2842-3980>

В.К. Боженко / V.K. Bozhenko: <https://orcid.org/0000-0001-8351-8152>

Л.А. Ашрафян / L.A. Ashrafyan: <https://orcid.org/0000-0001-6396-4948>

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. The work was carried out with partial financial support for scientific research within the framework of the State Task “Personalization of adjuvant therapy for patients with luminal HER2-negative subtypes of breast cancer using a preoperative hormone sensitivity test” (state registration number in the EGISU NIOKTR system: 124020600031-3).