УДК: 618.19-006.6-037
МРНТИ: 76.29.49
DOI: 10.64854/2790-1289-2026-52-2-01

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РЕЦЕПТОРНОГО СТАТУСА И ИНДЕКСА KI-67 ПРИ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОК С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН (РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОФАКТОРНОГО АНАЛИЗА)

И. И. Новиков
НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы

Аннотация

Актуальность. Рак молочной железы характеризуется выраженными различиями в клиническом течении и исходах, что обусловлено биологическим разнообразием опухолей. Молекулярно-биологические маркеры, включая рецепторный статус и индекс пролиферации Ki-67, играют ключевую роль в прогнозировании заболевания, однако их значимость может варьировать в зависимости от популяции.

Цель: Оценить прогностическую значимость рецепторного статуса (ER, PR, HER2) и индекса пролиферации Ki-67 при стратификации риска летального исхода у пациенток с раком молочной железы по результатам однофакторного анализа.

стратификации риска летального исхода у пациенток с раком молочной железы.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ когорты из 729 пациенток с первичным раком молочной железы, зарегистрированных в 2018-2022 гг. по данным онкологического регистра г. Алматы. Конечной точкой являлся летальный исход. Статистический анализ включал критерий χ^2, логистическую регрессию и ROC-анализ.

Результаты. Статус ER и PR продемонстрировал статистически значимую ассоциацию с риском летального исхода ($p < 0,001$): отрицательный рецепторный статус ассоциирован с более высоким риском смерти. В логистической регрессии установлено протективное значение экспрессии ER (Exp(B) = 0,883) и PR (Exp(B) = 0,424). ROC-анализ показал умеренную дискриминационную способность ER (AUC = 0,614) и PR (AUC = 0,622). HER2-статус не продемонстрировал статистически значимой связи с летальным исходом ($p = 0,531$). Индекс Ki-67 был статистически значимо ассоциирован с повышением риска летального исхода (Exp(B) = 1,015 на 1 % увеличения; $p < 0,001$), однако его дискриминационная способность по данным ROC-анализа была ограниченной (AUC = 0,606). Интегральный молекулярно-биологический фенотип также имел статистически значимую связь с исходом ($p < 0,001$): наиболее благоприятный прогноз отмечен при люминальном А подтипе, тогда как тройной негативный фенотип ассоциирован с наихудшими исходами.

Вывод. В однофакторном анализе рецепторный статус ER и PR, а также индекс Ki-67 были статистически значимо ассоциированы с летальным исходом у пациенток с раком молочной железы и могут рассматриваться как дополнительные маркеры стратификации риска. HER2-статус в данной когорте не продемонстрировал прогностической значимости.

Ключевые слова: *рак молочной железы, рецепторный статус, ER, PR, HER2, Ki-67, прогноз, летальный исход, Казахстан.*

Введение

Рак молочной железы (далее – РМЖ) остается одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей у женщин во всем мире и ведущей причиной онкологической смертности. Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении, прогноз заболевания существенно различается у разных пациенток, что обусловлено биологическим разнообразием опухолей [1-3].

Современные подходы к стратификации риска у пациенток с РМЖ базируются на оценке клинико-морфологических и молекулярно-биологических характеристик опухоли. К числу наиболее значимых прогностических и предиктивных факторов относятся рецепторный статус по эстрогеновым (ER) и прогестероновым (PR) рецепторам, гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2), а также индекс пролиферативной активности Ki-67. Эти маркеры лежат в основе классификации опухолей на молекулярно-биологические подтипы, которые широко используются в клинической практике для выбора тактики лечения и оценки прогноза [4-6].

Несмотря на широкое использование указанных биомаркеров, их прогностическая значимость может варьировать в зависимости от популяционных особенностей, структуры оказания медицинской помощи и доступности современных методов лечения. В частности, данные о комплексной оценке рецепторного статуса и индекса Ki-67 в контексте стратификации риска летального исхода в популяции пациенток Республики Казахстан остаются ограниченными. В связи с этим актуальным является проведение исследований, направленных на оценку вклада молекулярно-биологических характеристик опухоли в прогноз заболевания с использованием реальных клинических данных.

Цель. Оценить прогностическую значимость рецепторного статуса (ER, PR, HER2) и индекса пролиферации Ki-67 при стратификации риска летального исхода у пациенток с раком молочной железы по результатам однофакторного анализа.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование, основанное на анализе данных 729 пациенток с первично диагностированным раком молочной железы. Источником информации послужил Алматинский онкологический регистр. В исследование включались случаи, зарегистрированные в период с 2018 по 2022 годы. Исследование было проведено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», номер протокола: №16/84 от «17» января 2022 г.

Критерии включения: первично диагностированный рак молочной железы, наличие данных о рецепторном статусе опухоли (ER, PR, HER2), наличие информации об индексе пролиферации Ki-67, доступность данных о жизненном статусе пациентки на момент отсечения наблюдения. Критерии исключения: отсутствие ключевых морфологических или иммуногистохимических показателей, неполные данные о конечной точке наблюдения.

Конечной точкой исследования являлся летальный исход от любых причин. Точка отсечения наблюдения – январь 2026 года. На момент анализа зарегистрировано 185 (25 %) случаев летального исхода.

Иммуногистохимическая характеристика опухолей включала определение экспрессии ER и PR, HER2-статуса, а также индекса пролиферации Ki-67. Оценка экспрессии ER и PR проводилась с использованием полуколичественных шкал (в баллах) с последующей категоризацией на положительный и отрицательный статус. HER2-статус определяли по результатам иммуногистохимического исследования с последующей категоризацией на положительный и отрицательный статус. Индекс Ki-67 оценивали как процент позитивно окрашенных опухолевых клеток.

Для анализа также формировался интегральный показатель – молекулярно-биологический фенотип опухоли (люминальный А, люминальный В HER2-отрицательный, люминальный В HER2-положительный, HER2-позитивный нелюминальный, тройной негативный) на основании комбинации показателей ER, PR, HER2 и Ki-67.

Обработка данных проводилась с ис-

пользованием стандартных методов биостатистики. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных и относительных частот (%). Для оценки ассоциации между категориальными переменными использовался критерий χ^2 Пирсона. Оценка влияния факторов на риск летального исхода проводилась с помощью однофакторного логистического регрессионного анализа с расчетом коэффициентов регрессии (B) и отношения шансов (Exp(B)). Дискриминационная способность показателей (ER, PR, Ki-67) в отношении прогнозирования летального исхода оценивалась с использованием ROC-анализа с расчетом площади под кривой (AUC с 95 % доверительными интервалами) и расчетом чувствительности и специфичности при выбранном пороговом значении по индексу Юдена. В случаях обратной направленности связи применялось инвертирование предиктора. Статистическая значимость принималась при уровне $p < 0,05$.

Результаты

По результатам анализа установлено, что рецепторный статус опухолей по ER у большинства пациентов в исследуемой когорте (70.9 %) был ER-положительным, что соответствует общей эпидемиологической картине рака молочной железы. ER-отрицательный фенотип был выявлен у 29,1 % пациентов.

Статус ER продемонстрировал статистически высокозначимую связь с летальным исходом ($\chi^2 = 20.59$, $p < 0,001$). Категориальный анализ показал, что в группе с летальным исходом доля ER-отрицательных опухолей была достоверно выше (42.2 % против 24,5 %), а ER-положительных – ниже (57,8 % против 75,5 %).

Для более детальной оценки был выполнен анализ однофакторной логистической регрессии, в котором показатель ER рассматривался как непрерывная/порядковая переменная. Результаты подтвердили значимость ER как прогностического фактора ($p < 0,001$) и выявили протективный эффект более высокой экспрессии: коэффициент регрессии был отрицательным (B = -0,125), а отношение шансов Exp(B) = 0,883 указывает на снижение риска летального исхода примерно на 12 % с увеличением уровня экспрессии ER на каждую условную единицу.

Также, для оценки дискриминационной способности уровня экспрессии ER в отношении риска летального исхода была построена ROC-кривая. Поскольку высокие значения экспрессии ER соответствуют более благоприятному прогнозу, исходная ROC-кривая располагалась ниже диагональной линии (AUC = 0,386), что отражает обратную связь между маркером и вероятностью события. После инвертирования предиктора AUC составил 0,614, что свидетельствует о статистически значимой, хотя и умеренной, прогностической способности ER (рисунок 1).

Полученные данные трех аналитических подходов (расчет χ^2, регрессионного и ROC-анализа) согласованно демонстрируют,

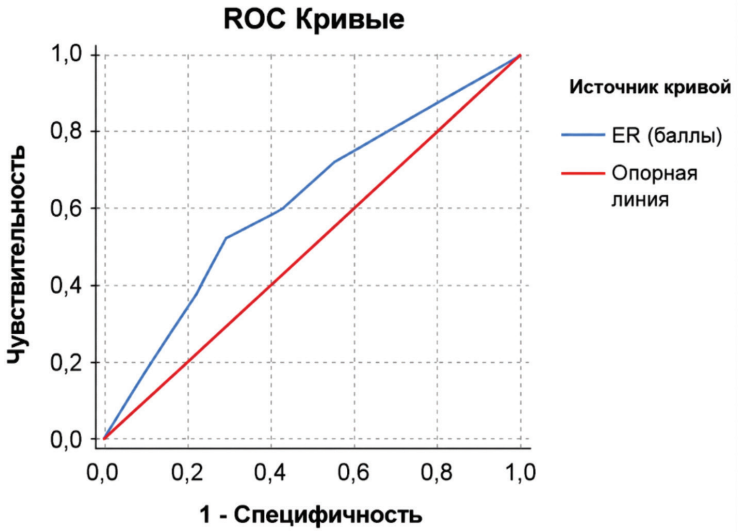


Рисунок 1. ROC-кривая дискриминационной способности уровня экспрессии эстрогеновых рецепторов (ER) в отношении риска летального исхода

Источник: составлено авторами

что статус ER является значимым прогностическим маркером. Отсутствие или низкий уровень экспрессии ER ассоциированы с повышенным риском летального исхода, тогда как высокая экспрессия ER связана с более благоприятным прогнозом.

В исследовании проанализирован рецепторный статус опухолей по PR. Распределение уровня экспрессии PR в исследуемой когорте характеризовалось значительной гетерогенностью. Наиболее часто встречались опухоли с высокой экспрессией (8 баллов) – 24,9 %, а также с полностью отрицательным статусом (0 баллов) – 34,8 %. При категоризации PR-положительный фенотип выявлен у 62,7 % пациентов, PR-отрицательный – у 37,3 %.

Статус PR также продемонстрировал статистически значимую ассоциацию с исходом заболевания (χ^2 = 24,7; p < 0,001). В группе пациентов с летальным исходом доля PR-отрицательных опухолей была достоверно выше (52,4 % против 31.9 % в группе выживших), тогда как PR-положительный статус, напротив, преобладал среди пациентов без неблагоприятного исхода (68,1 % против 47,6 %). Т.е., отрицательный статус PR, как и ER, является значимым фактором неблагоприятного прогноза.

Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа подтвердили прогностическую значимость статуса PR (p < 0,001). Отрицательное значение коэффициента регрессии (B = -0,858) и отношение шансов Exp(B) = 0,424 свидетельствуют о том, что PR-положительный статус является протективным фактором: наличие экспрессии PR ассоциировано со снижением риска летального исхода на 57,6 % (1–0,424) по сравнению с PR-отрицательным статусом.

Прогностическая значимость PR была дополнительно оценена с помощью ROC-анализа. Поскольку более высокие значения экспрессии PR, как и ER, ассоциированы с благоприятным течением заболевания, исходная ROC-кривая оказалась расположенной ниже диагональной линии, а значение AUC составило 0,378, что указывает на наличие обратной зависимости между уровнем экспрессии рецептора и вероятностью летального исхода. После математического инвертирования предиктора показатель AUC повысился до 0,622, что соответствует статистически значимой (p < 0,001) дискриминационной способности умеренной степени, сопоставимой с таковой для ER (рисунок 2).

Наряду с рецепторами стероидных гормонов оценивался HER2-статус. В исследуемой когорте HER2-отрицательный фенотип был зарегистрирован у 82,6 % пациентов, HER2-положительный – у 17,4 %.

Сравнительный анализ распределения HER2-статуса в группах с различными исходами не выявил статистически значимых разли-

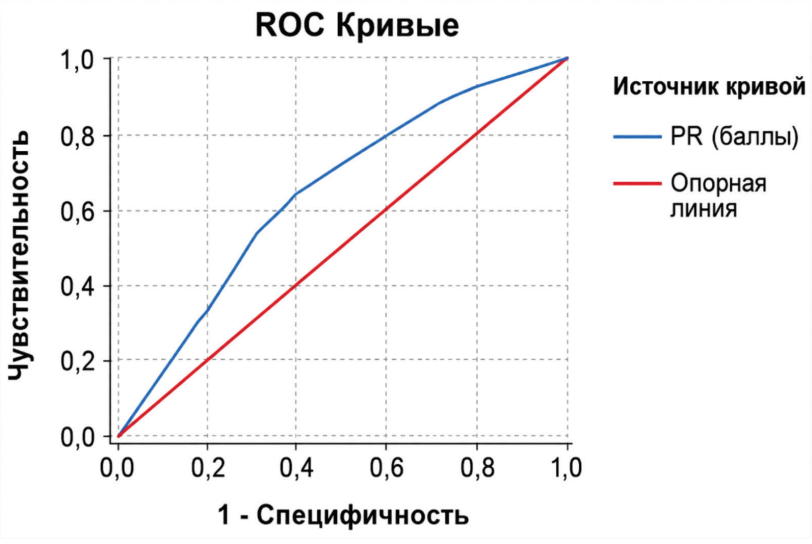


Рисунок 2. ROC-кривая дискриминационной способности уровня экспрессии PR в отношении риска летального исхода

Источник: составлено авторами

чий. Доля HER2-положительных опухолей среди пациентов с летальным исходом составила 18,9 %, в группе выживших – 16,9 % ($\chi^2 = 0,393$; $p = 0,531$). Таким образом, в отличие от рецепторов стероидных гормонов (ER, PR), HER2-статус в данной когорте не продемонстрировал прогностической значимости в отношении риска летального исхода.

Пролиферативная активность опухолей, оцененная по индексу Ki-67 в исследуемой когорте, характеризовалась значительной вариабельностью – от 2 % до 100 %. Среднее значение составило 30.4 %, медиана – 25,0 %, что свидетельствует о смещении распределения в сторону более высоких показателей пролиферации. Межквартильный интервал (25-75-й процентили: 16-38 %) подтверждает гетерогенность опухолевой популяции. Мода, равная 15 %, соответствует умеренному уровню пролиферации, однако более чем у половины пациентов индекс Ki-67 превышал 20 %, указывая на преобладание опухолей с высоким пролиферативным потенциалом.

При категоризации индекса Ki-67 в соответствии с клинически принятыми пороговыми уровнями установлено следующее распределение: доля опухолей с низкой пролиферативной активностью (≤15 %) составила 24,0 %. Опухоли с умеренным (16–30 %) и высоким (>30 %) уровнем пролиферации встречались практически с равной частотой – 38,3 % и 37,7 % соответственно. Таким образом, более 75 % наблюдений характеризовались индексом Ki-67, превышающим 15 %, что отражает преобладание в исследуемой когорте пациентов с РМЖ биологически агрессивных опухолей с высоким пролиферативным потенциалом.

При стратификации пациентов по категориям индекса Ki-67 выявлены статистически значимые различия в распределении между группами с благоприятным и летальным исходами ($\chi^2 = 9,41$; $p = 0,009$). В группе без летального исхода преобладали опухоли с умеренной пролиферативной активностью (16–30 %) – 39,2 %, тогда как доля низкопролиферативных опухолей (≤15 %) составляла 26,1 %. В группе с летальным исходом, напротив, наблюдалось отчетливое смещение в сторону высоких значений Ki-67: почти половина пациенток (46,5 %) имели индекс пролиферации >30 %, что существенно выше, чем в группе без летального исхода (34,7 %). Доля опухолей с низким Ki-67 в группе умерших была заметно ниже (17,8 % против 26,1 %).

Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа подтвердили прогностическую значимость пролиферативной активности, оцененной по индексу Ki-67 как непрерывной переменной ($p < 0,001$). Положительное значение коэффициента регрессии ($B = 0,015$) и отношение шансов $Exp(B) = 1,015$ свидетельствуют о том, что увеличение индекса Ki-67 на каждый 1 % ассоциировано с повышением риска летального исхода в среднем на 1,5 %.

ROC-анализ показал статистически значимую, но ограниченную дискриминационную способность индекса Ki-67 в отношении риска летального исхода. Площадь под кривой (AUC) составила 0,606 ($p < 0,001$), что указывает на слабую–умеренную прогностическую информативность показателя и не позволяет рассматривать Ki-67 как самостоятельный высокоточный прогностический маркер. В отличие от рецепторных маркеров ER и PR, для Ki-67 характерна прямая зависимость: более высокие значения индекса ассоциированы с повышенной вероятностью неблагоприятного исхода (рисунок 3).

Дополнительно для каждого маркера были определены оптимальные пороговые значения (cut-off) по индексу Юдена с соответствующими уровнями чувствительности и специфичности (таблица 1).

На завершающем этапе анализа клинико-морфологической характеристики когорты пациентов с РМЖ был оценен интегральный показатель – молекулярно-биологический фенотип опухолей. Распределение пациентов по фенотипам осуществлялось на основании статуса ER, PR, HER2 и уровня пролиферативной активности Ki-67 в соответствии с общепринятыми критериями. Наибольшую долю в исследуемой выборке составили опухоли люминального фенотипа А (35,4 %), характеризующиеся гормоноположительным статусом и низкой пролиферативной активностью. Люминальный В HER2-отрицательный фенотип выявлен у 31.0 % пациентов, люминальный В HER2-положительный – у 7,4 %. Нелюминальный HER2-позитивный фенотип (гормо-

ноотрицательный, HER2+) верифицирован в 10.0 % случаев. Тройной негативный (базальноподобный) фенотип, отличающийся отсутствием экспрессии ER, PR и гиперэкспрессии HER2, диагностирован у 16,3 % больных (рисунок 4).

Оценена прогностическая значимость интегрального молекулярно-биологического

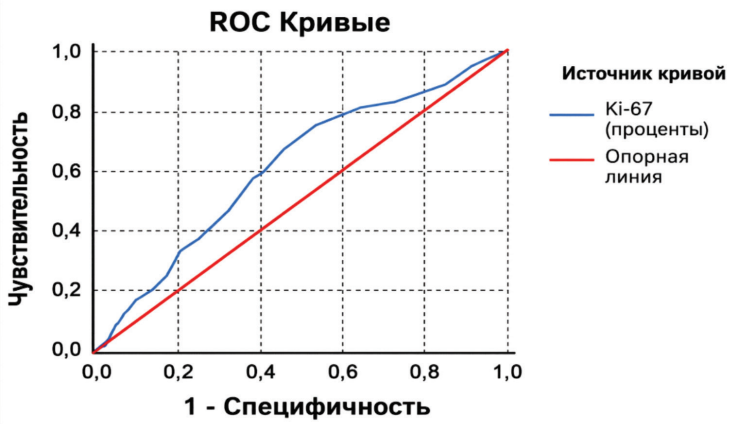


Рисунок 3. ROC-кривая дискриминационной способности индекса Ki-67 в отношении риска летального исхода

Источник: составлено авторами

Таблица 1. Показатели ROC-анализа для маркеров ER, PR и Ki-67

Маркер	Площадь под кривой (AUC)	95 % ДИ	Значение p	Пороговые значения (cut-off)	Чувствительность	Специфичность
ER	0.614	0.567-0.662	< 0,001	4,5 балла	51.9 %	70.5 %
PR	0,622	0.576-0.669	< 0,001	3,5 балла	60.0 %	61.6 %
Ki-67	0,606	0.559-0.653	< 0,001	21 %	68,5 %	51.8 %

Источник: составлено авторами

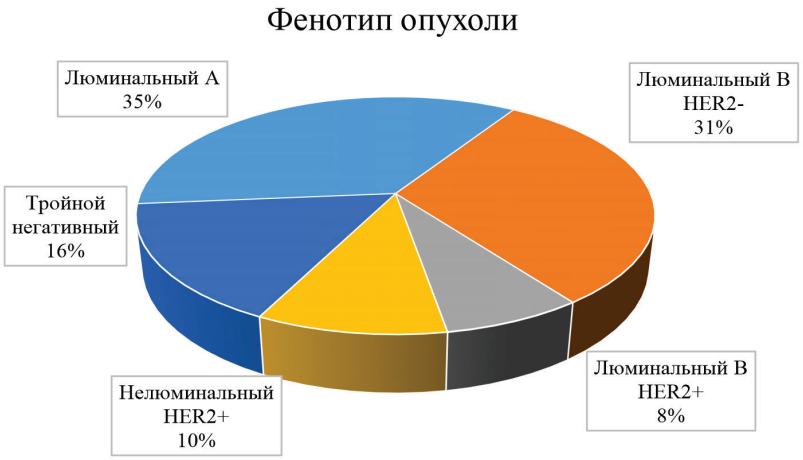


Рисунок 4. Распределение пациентов по фенотипам опухоли

Источник: составлен авторами

фенотипа опухолей: распределение фенотипов статистически значимо различалось в группах с благоприятным и летальным исходами (χ^2 = 28,40; p < 0,001). В группе без летального исхода преобладали опухоли люминального А фенотипа (39,8 % против 22,7 % в группе умерших) и люминального В HER2-отрицательного (30.7 % против 31.9 %). Доля люминального В HER2-положительного фенотипа в обеих группах была сопоставима (7,5 % и 7,0 %). Напротив, в группе с летальным исходом наблюдалось двукратное увеличение доли тройного негативного феноти-

па (26,5 % против 12,6 % в группе выживших), а также более высокая частота нелюминального HER2-позитивного фенотипа (11.9 % против 9,4 %). Следует вывод, что наиболее благоприятный прогноз для пациентов с РМЖ ассоциирован с люминальным А фенотипом, тогда как тройной негативный и, в меньшей степени, нелюминальный HER2-позитивный фенотипы ассоциированы с неблагоприятным исходом.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования подтверждают значимую роль молекулярно-биологических характеристик опухоли в прогнозировании исходов у пациенток с раком молочной железы [7-9]. Полученные данные демонстрируют, что рецепторный статус по гормональным рецепторам (ER и PR), а также индекс пролиферации Ki-67 являются информативными прогностическими факторами, тогда как HER2-статус в данной когорте не показал прогностической значимости.

Установленная в исследовании связь между ER-статусом и риском летального исхода согласуется с общепринятыми представлениями о благоприятном прогностическом значении экспрессии ER. Более высокая экспрессия ER ассоциирована со снижением риска неблагоприятного исхода, что, вероятно, обусловлено как биологическими особенностями гормонозависимых опухолей, так и эффективностью эндокринной терапии у данной категории пациенток. Аналогичные закономерности выявлены и для PR: наличие экспрессии PR продемонстрировало выраженный протективный эффект, что подтверждает их значение как маркера более дифференцированных и менее агрессивных опухолей [10- 12].

Индекс Ki-67, отражающий пролиферативную активность опухоли, в настоящем исследовании продемонстрировал статистически значимую прямую связь с риском летального исхода. Повышение значений Ki-67 ассоциировалось с увеличением вероятности неблагоприятного исхода, что соответствует представлениям о его роли как маркера агрессивности опухолевого процесса. При этом умеренная дискриминационная способность Ki-67, выявленная в ROC-анализе, указывает на необходимость его использования в комплексе с другими прогностическими факторами [13-15].

В отличие от гормональных рецепторов и Ki-67, HER2-статус не продемонстрировал статистически значимой связи с летальным исходом. Данный результат может быть обусловлен влиянием современных таргетных методов терапии, существенно улучшающих прогноз у HER2-положительных пациенток, а также особенностями структуры исследуемой когорты. Таким образом, изолированная оценка HER2 без учета терапевтических факторов может ограничивать его прогностическую ценность в популяционных исследованиях [16].

Особого внимания заслуживают результаты анализа интегрального молекулярно-биологического фенотипа опухоли. Полученные данные демонстрируют, что наилучший прогноз характерен для люминального А подтипа, тогда как тройной негативный фенотип ассоциирован с наиболее высоким риском летального исхода. Эти результаты соответствуют современным представлениям о биологическом поведении различных подтипов РМЖ и подчеркивают значимость комплексной оценки опухолевых характеристик [17-19].

Практическое значение полученных результатов заключается в возможности их использования для более точной стратификации риска у пациенток с раком молочной железы в условиях реальной клинической практики. В частности, определенные в исследовании пороговые значения (cut-off) позволяют выделять группы риска: ER с высокой специфичностью (70,5 %) лучше подтверждает благоприятный прогноз, тогда как Ki-67 с максимальной чувствительностью (68,5 %) эффективнее выявляет пациенток с повышенным риском летального исхода.

К ограничениям исследования следует отнести его ретроспективный характер, использование регистровых данных и отсутствие информации о проводимой терапии, что могло повлиять на оценку прогностической значимости отдельных факторов. Кроме того, не проводился многофакторный анализ, что ограничивает возможность оценки независимого вклада каждого из показателей с учетом потенциальных смешивающих факторов.

Таким образом, результаты исследования подтверждают ключевую роль рецепторного статуса и индекса Ki-67 в прогнозировании исходов при раке молочной железы и подчеркива-

ют необходимость их комплексной интерпретации при оценке риска летального исхода.

Ограничения исследования. Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации полученных результатов. Во-первых, ретроспективный дизайн и использование данных онкологического регистра ограничивают возможность контроля полноты и качества исходной клинической информации, а также не исключают влияние отсутствующих данных по отдельным клинико-морфологическим и лабораторным показателям. Во-вторых, конечной точкой исследования являлся летальный исход от любых причин, а не онкоспецифическая смертность, что ограничивает интерпретацию выявленных ассоциаций как факторов, непосредственно определяющих смертность от рака молочной железы. Кроме того, в исследовании не учитывались такие важные прогностические факторы, как стадия заболевания, размер опухоли, статус регионарных лимфатических узлов, наличие отдаленных метастазов, степень дифференцировки опухоли, сопутствующие заболевания и особенности проведенного лечения, включая хирургическое, лекарственное, гормональное, таргетное и лучевое лечение. Анализ был ограничен преимущественно однофакторной оценкой взаимосвязей, что не позволяет оценить независимый вклад каждого молекулярного маркера с учетом потенциальных смешивающих факторов. Кроме того, умеренные значения площади под ROC-кривой (AUC) свидетельствуют о том, что ER, PR и Ki-67 не могут рассматриваться как самостоятельные высокоточные прогностические маркеры и должны использоваться только в составе комплексной оценки риска. Для подтверждения полученных результатов необходимы дальнейшие исследования с применением многофакторного анализа и разработкой комплексных прогностических моделей.

Выводы

Экспрессия рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR), а также индекс пролиферативной активности Ki-67 являются значимыми прогностическими факторами летального исхода у пациенток с раком молочной железы. Наиболее благоприятный прогноз отмечен при люминальном А молекулярном подтипе, тогда как тройной негативный подтип характеризуется наиболее высоким риском неблагоприятного исхода. Комплексная оценка молекулярно-биологических характеристик опухоли способствует более точной стратификации риска и может быть использована для прогнозирования течения заболевания и оптимизации клинического наблюдения за пациентками.

Список источников

1. Łukasiewicz S., Czeczelewski M., Forma A., Baj J., Sitarz R., Stanisławek A. Breast cancer: epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies – an updated review // Cancers (Basel). – 2021. – Vol. 13(17). – Article No. 4287. – DOI: https://doi.org/10.3390/cancers13174287.

2. Amato O., Guarneri V., Girardi F. Epidemiology trends and progress in breast cancer survival: earlier diagnosis, new therapeutics // Current Opinion in Oncology. – 2023. – Vol. 35(6). – P. 612-619. – DOI: https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000991.

3. Roheel A., Khan A., Anwar F., Akbar Z., Akhtar M.F., Khan M.I., Sohail M.F., Ahmad R. Global epidemiology of breast cancer based on risk factors: a systematic review // Frontiers in Oncology. – 2023. – Vol. 13. – Article No. 1240098. – DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1240098

4. Sarwar S., Bava H.S., Pathak A. Prognostic value of ER, PR, HER2, and Ki-67 in breast carcinoma: a systematic review and meta-analysis // Journal of Chemical Health Risks. – 2025. – Vol. 15(5). – P. 3009-3019. – URL: https://www.jchr.org/index.php/JCHR/article/view/10506/5798 (дата обращения: 12.04.2026).

5. Hu X., Chen W., Li F., Ren P., Wu H., Zhang C., Gu K. Expression changes of ER, PR, HER2, and Ki-67 in primary and metastatic breast cancer and its clinical significance // Frontiers in Oncology. – 2023. – Vol. 13. – Article No. 1053125. – DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1053125.

6. Martins-Branco D., Nader-Marta G., Molinelli C., Ameye L., Paesmans M., Ignatiadis M., Aftimos P., Salgado R., de Azambuja E. Ki-67 index after neoadjuvant endocrine therapy as a prognostic biomarker in patients with ER-positive/HER2-negative early breast cancer: a systematic review and meta-analysis // European Journal of Cancer. – 2023. – Vol. 194. – Article No. 113358. – DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.113358.

7. Rakha E.A., Chmielik E., Schmitt F.C., Tan P.H., Quinn C.M., Gallagy G. Assessment of predictive biomarkers in breast cancer: challenges and updates // Pathobiology. – 2022. – Vol. 89(5). – P. 263-277. – DOI: https://doi.org/10.1159/000525092.
8. Tarighati E., Keivan H., Mahani H. A review of prognostic and predictive biomarkers in breast cancer // Clinical and Experimental Medicine. – 2023. – Vol. 23(1). – P. 1-16. – DOI: https://doi.org/10.1007/s10238-021-00781-1.
9. Colomer R., González-Farré B., Ballesteros A.I., Peg V., Bermejo B., Pérez-Mies B., de la Cruz S., Rojo F., Pernas S., Palacios J. Biomarkers in breast cancer 2024: an updated consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish Society of Pathology // Clinical and Translational Oncology. – 2024. – Vol. 26(12). – P. 2935-2951. – DOI: https://doi.org/10.1007/s12094-024-03541-1.
10. Parise C.A., Caggiano V. Differences in clinicopathologic characteristics and risk of mortality between the triple positive and ER+/PR+/HER2− breast cancer subtypes // Cancer Causes & Control. – 2019. – Vol. 30(5). – P. 417-424. – DOI: https://doi.org/10.1007/s10552-019-01152-8.
11. Poorolajal J., Nafissi N., Akbari M.E., Mahjub H., Esmailnasab N., Babaee E. Breast cancer survival analysis based on immunohistochemistry subtypes (ER/PR/HER2): a retrospective cohort study // Archives of Iranian Medicine. – 2016. – Vol. 19(10). – P. 680-686. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27743431/ (дата обращения: 12.04.2026).
12. Parise C.A., Caggiano V. Risk of mortality of node-negative, ER/PR/HER2 breast cancer subtypes in T1, T2, and T3 tumors // Breast Cancer Research and Treatment. – 2017. – Vol. 165(3). – P. 743-750. – DOI: https://doi.org/10.1007/s10549-017-4383-5.
13. Ferguson N.L., Bell J., Heidel R., Lee S., Vanmeter S., Duncan L., Munsey B., Panella T., Orucevic A. Prognostic value of breast cancer subtypes, Ki-67 proliferation index, age, and pathologic tumor characteristics on breast cancer survival in Caucasian women // The Breast Journal. – 2013. – Vol. 19(1). – P. 22-30. – DOI: https://doi.org/10.1111/tbj.12059.
14. Inwald E.C., Klinkhammer-Schalke M., Hofstädter F., Zeman F., Koller M., Gerstenhauer M., Ortmann O. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry // Breast Cancer Research and Treatment. – 2013. – Vol. 139(2). – P. 539-552. – DOI: https://doi.org/10.1007/s10549-013-2560-8.
15. Petrelli F., Viale G., Cabiddu M., Barni S. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients // Breast Cancer Research and Treatment. – 2015. – Vol. 153(3). – P. 477-491. – DOI: https://doi.org/10.1007/s10549-015-3559-0.
16. Hortobagyi G.N., Lacko A., Sohn J., Cruz F., Ruiz Borrego M., Manikhas A., Park Y.H., Stroyakovskiy D., Yardley D.A., Huang C.S., Fasching P.A., Crown J., Bardia A., Chia S., Im S.A., Martin M., Loi S., Xu B., Hurvitz S., Barrios C., Untch M., Moroose R., Visco F., Parnizari F., Zarate J.P., Li Z., Waters S., Chakravartty A., Slamon D. A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial // Annals of Oncology. – 2025. – Vol. 36(2). – P. 149-157. – DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.10.015.
17. Boone S.D., Baumgartner K.B., Joste N.E., Pinkston C.M., Yang D., Baumgartner R.N. The joint contribution of tumor phenotype and education to breast cancer survival disparity between Hispanic and non-Hispanic white women // Cancer Causes & Control. – 2014. – Vol. 25(3). – P. 273-282. – DOI: https://doi.org/10.1007/s10552-013-0329-3.
18. Nolan L., Davey M.G., Calpin G.G., Ryan É.J., Boland M.R. Risk of locoregional recurrence after breast cancer surgery by molecular subtype – a systematic review and network meta-analysis // Irish Journal of Medical Science. – 2024. – Vol. 193(6). – P. 2965-2974. – DOI: https://doi.org/10.1007/s11845-024-03809-z.
19. Palmi S., Murtola T.J., Murto M., Huhtala H., Arponen O., Jukkola A. The association between intrinsic breast cancer subtypes, mammography screening and prognosis: a large population-based real-world cohort study // The Breast. – 2025. – Vol. 82. – Article No. 104507. – DOI: https://doi.org/10.1016/j.breast.2025.104507.

References

1. Łukasiewicz, S., Czeczelewski, M., Forma, A.,

Baj, J., Sitarz, R., & Stanisławek, A. (2021). Breast cancer: Epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies– An updated review. Cancers, 13(17), 4287. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers13174287.

2. Amato, O., Guarneri, V., & Girardi, F. (2023). Epidemiology trends and progress in breast cancer survival: Earlier diagnosis, new therapeutics. Current Opinion in Oncology, 35(6), 612-619. DOI: https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000991.

3. Roheel, A., Khan, A., Anwar, F., Akbar, Z., Akhtar, M. F., Khan, M. I., Sohail, M. F., & Ahmad, R. (2023). Global epidemiology of breast cancer based on risk factors: A systematic review. Frontiers in Oncology, 13, 1240098. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1240098.

4. Sarwar, S., Bava, H. S., & Pathak, A. (2025). Prognostic value of ER, PR, HER2, and Ki-67 in breast carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Journal of Chemical Health Risks, 15(5), 3009–3019. Retrieved April 12, 2026, from https://www.jchr.org/index.php/JCHR/article/view/10506/5798.

5. Hu, X., Chen, W., Li, F., Ren, P., Wu, H., Zhang, C., & Gu, K. (2023). Expression changes of ER, PR, HER2, and Ki-67 in primary and metastatic breast cancer and its clinical significance. Frontiers in Oncology, 13, 1053125. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1053125.

6. Martins-Branco, D., Nader-Marta, G., Molinelli, C., Ameye, L., Paesmans, M., Ignatiadis, M., Aftimos, P., Salgado, R., & de Azambuja, E. (2023). Ki-67 index after neoadjuvant endocrine therapy as a prognostic biomarker in patients with ER-positive/HER2-negative early breast cancer: A systematic review and meta-analysis. European Journal of Cancer, 194, 113358. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.113358.

7. Rakha, E. A., Chmielik, E., Schmitt, F. C., Tan, P. H., Quinn, C. M., & Gallagy, G. (2022). Assessment of predictive biomarkers in breast cancer: Challenges and updates. Pathobiology, 89(5), 263–277. DOI: https://doi.org/10.1159/000525092.

8. Tarighati, E., Keivan, H., & Mahani, H. (2023). A review of prognostic and predictive biomarkers in breast cancer. Clinical and Experimental Medicine, 23(1), 1-16. DOI: https://doi.org/10.1007/s10238-021-00781-1.

9. Colomer, R., González-Farré, B., Ballesteros, A. I., Peg, V., Bermejo, B., Pérez-Mies, B., de la Cruz, S., Rojo, F., Pernas, S., & Palacios, J. (2024). Biomarkers in breast cancer 2024: An updated consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish Society of Pathology. Clinical and Translational Oncology, 26(12), 2935-2951. DOI: https://doi.org/10.1007/s12094-024-03541-1.

10. Parise, C. A., & Caggiano, V. (2019). Differences in clinicopathologic characteristics and risk of mortality between the triple positive and ER+/PR+/HER2− breast cancer subtypes. Cancer Causes & Control, 30(5), 417-424. DOI: https://doi.org/10.1007/s10552-019-01152-8.

11. Poorolajal, J., Nafissi, N., Akbari, M. E., Mahjub, H., Esmailnasab, N., & Babaee, E. (2016). Breast cancer survival analysis based on immunohistochemistry subtypes (ER/PR/HER2): A retrospective cohort study. Archives of Iranian Medicine, 19(10), 680–686. Retrieved April 12, 2026, from https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27743431/.

12. Parise, C. A., & Caggiano, V. (2017). Risk of mortality of node-negative, ER/PR/HER2 breast cancer subtypes in T1, T2, and T3 tumors. Breast Cancer Research and Treatment, 165(3), 743-750. DOI: https://doi.org/10.1007/s10549-017-4383-5.

13. Ferguson, N. L., Bell, J., Heidel, R., Lee, S., Vanmeter, S., Duncan, L., Munsey, B., Panella, T., & Orucevic, A. (2013). Prognostic value of breast cancer subtypes, Ki-67 proliferation index, age, and pathologic tumor characteristics on breast cancer survival in Caucasian women. The Breast Journal, 19(1), 22-30. DOI: https://doi.org/10.1111/tbj.12059.

14. Inwald, E. C., Klinkhammer-Schalke, M., Hofstädter, F., Zeman, F., Koller, M., Gerstenhauer, M., & Ortmann, O. (2013). Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: Results of a large population-based cohort of a cancer registry. Breast Cancer Research and Treatment, 139(2), 539-552. DOI: https://doi.org/10.1007/s10549-013-2560-8.

15. Petrelli, F., Viale, G., Cabiddu, M., & Barni, S. (2015). Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: A systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. Breast Cancer Research and Treatment, 153(3), 477-491. DOI: https://doi.org/10.1007/s10549-015-3559-0.

16. Hortobagyi, G. N., Lacko, A., Sohn, J., Cruz, F., Ruiz Borrego, M., Manikhas, A., Park, Y. H.,

Stroyakovskiy, D., Yardley, D. A., Huang, C. S., Fasching, P. A., Crown, J., Bardia, A., Chia, S., Im, S. A., Martin, M., Loi, S., Xu, B., Hurvitz, S., ... Slamon, D. (2025). A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: Final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial. Annals of Oncology, 36(2), 149-157. DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.10.015.

17. Boone, S. D., Baumgartner, K. B., Joste, N. E., Pinkston, C. M., Yang, D., & Baumgartner, R. N. (2014). The joint contribution of tumor phenotype and education to breast cancer survival disparity between Hispanic and non-Hispanic white women. Cancer Causes & Control, 25(3), 273-282. DOI: https://doi.org/10.1007/s10552-013-0329-3.

18. Nolan, L., Davey, M. G., Calpin, G. G., Ryan, É. J., & Boland, M. R. (2024). Risk of locoregional recurrence after breast cancer surgery by molecular subtype: A systematic review and network meta-analysis. Irish Journal of Medical Science, 193(6), 2965-2974. DOI: https://doi.org/10.1007/s11845-024-03809-z.

19. Palmi, S., Murtola, T. J., Murto, M., Huhtala, H., Arponen, O., & Jukkola, A. (2025). The association between intrinsic breast cancer subtypes, mammography screening and prognosis: A large population-based real-world cohort study. The Breast, 82, 104507. DOI: https://doi.org/10.1016/j.breast.2025.104507.

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДАҒЫ СҮТ БЕЗІ ОБЫРЫ БАР НАУҚАСТАРДА ӨЛІМ ҚАУПІН СТРАТИФИКАЦИЯЛАУ КЕЗІНДЕ РЕЦЕПТОРЛЫҚ СТАТУСТЫҢ ЖӘНЕ KI-67 ИНДЕКСІНІҢ БОЛЖАМДЫҚ МАҢЫЗЫ (БІР ФАКТОРЛЫ ТАЛДАУ НӘТИЖЕЛЕРІ)

И. И. Новиков

«Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕББМ, Қазақстан, Алматы

Аңдатпа

Өзектілігі. Сүт безі обыры ісіктердің биологиялық әртүрлілігіне байланысты клиникалық ағымы мен нәтижелерінің айқын айырмашылықтарымен сипатталады. Рецепторлық статус пен Ki-67 пролиферация индексін қоса алғанда, молекулалық-биологиялық маркерлер аурудың болжамын анықтауда маңызды рөл атқарады, алайда олардың маңыздылығы популяциялық ерекшеліктерге байланысты өзгеруі мүмкін.

Мақсаты: Сүт безі обыры бар пациенттерде бір факторлы талдау нәтижелері негізінде өлім қаупін стратификациялау кезінде рецепторлық статустың (ER, PR, HER2) және Ki-67 пролиферация индексінің болжамдық маңызын бағалау.

Материалдар мен әдістер. 2018-2022 жылдары Алматы қаласының онкологиялық тіркелімі деректері бойынша тіркелген бастапқы сүт безі обыры бар 729 пациенттен тұратын когортаға ретроспективті талдау жүргізілді. Соңғы нүкте ретінде өлім жағдайы алынды. Статистикалық талдау χ^2 критерийін, логистикалық регрессияны және ROC-талдауды қамтыды.

Нәтижелері. ER және PR статусы өлім қаупімен статистикалық тұрғыдан маңызды байланыс көрсетті ($p < 0,001$): рецепторлық статустың теріс болуы өлім қаупінің жоғарылауымен байланысты болды. Логистикалық регрессия нәтижесінде ER (Exp(B) = 0,883) және PR (Exp(B) = 0,424) экспрессиясының протективті әсері анықталды. ROC-талдау ER (AUC = 0,614) және PR (AUC = 0,622) көрсеткіштерінің орташа дискриминациялық қабілетін көрсетті. HER2 статусы өліммен статистикалық маңызды байланыс көрсеткен жоқ ($p = 0,531$). Ki-67 индексі өлім қаупінің жоғарылауымен елеулі түрде байланысты болды (әрбір 1 % жоғарылауға Exp(B) = 1,015; $p < 0,001$), болжамдық дәлдігі орташа деңгейде болды (AUC = 0,606). Интегралды молекулалық-биологиялық фенотип те нәтижемен статистикалық маңызды байланыс көрсетті ($p < 0,001$): ең қолайлы болжам люминалды А қосалқы типінде байқалса, үштік теріс фенотип ең қолайсыз нәтижелермен байланысты болды.

Қорытынды. ER және PR рецепторлық статусы, сондай-ақ Ki-67 индексі сүт безі обыры кезіндегі өлім қаупінің маңызды болжамдық факторлары болып табылады. Осы когортада HER2 статусы болжамдық маңыздылық көрсеткен жоқ..

Түйін сөздер: *сүт безі обыры, рецепторлық статус, ER, PR, HER2, Ki-67, болжам, өлім жағдайы, Қазақстан.*

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF RECEPTOR STATUS AND KI-67 INDEX IN RISK STRATIFICATION OF MORTALITY IN PATIENTS WITH BREAST CANCER IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN (RESULTS OF UNIVARIATE ANALYSIS)

I. I. Novikov
NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty

Abstract

Relevance. Breast cancer is characterized by substantial heterogeneity in clinical course and outcomes, which is largely determined by the biological diversity of tumors. Molecular biological markers, including receptor status and the Ki-67 proliferation index, play a key role in disease prognosis; however, their significance may vary across populations.

Objective: To evaluate the prognostic significance of receptor status (ER, PR, HER2) and the Ki-67 proliferation index in the risk stratification of mortality among patients with breast cancer based on the results of univariate analysis.

Materials and Methods. A retrospective cohort analysis was performed, including 729 patients with primary breast cancer registered between 2018 and 2022 according to the Almaty Cancer Registry. The primary endpoint was mortality. Statistical analysis included the chi-square test, logistic regression, and ROC analysis.

Results. ER and PR status demonstrated a statistically significant association with mortality risk ($p < 0,001$): negative receptor status was associated with a higher risk of death. Logistic regression revealed a protective effect of ER (Exp(B) = 0,883) and PR (Exp(B) = 0,424) expression. ROC analysis showed moderate discriminative ability for ER (AUC = 0,614) and PR (AUC = 0,622). HER2 status was not significantly associated with mortality ($p = 0,531$). The Ki-67 index was significantly associated with increased mortality risk (Exp(B) = 1,015 for each 1 % increase; $p < 0,001$), demonstrating moderate prognostic accuracy (AUC = 0,606). The integrated molecular-biological phenotype was also significantly associated with outcomes ($p < 0,001$): the luminal A subtype showed the most favorable prognosis, whereas the triple-negative phenotype was associated with the poorest outcomes.

Conclusion. ER and PR receptor status, as well as the Ki-67 index, are significant prognostic factors for mortality risk in breast cancer. HER2 status did not demonstrate prognostic significance in this cohort

Keywords: *breast cancer, receptor status, ER, PR, HER2, Ki-67, prognosis, mortality, Kazakhstan.*

АВТОРЛАР ТУРАЛЫ

Новиков Игорь Игоревич − PhD докторанты, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕББМ, ШЖҚ КМК «Алматы өңірлік көпсалалы клиникасы» директорының орынбасары, Қазақстан, Алматы; e-mail: igor-novikov-1982@mail.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7015-6770.

ОБ АВТОРАХ

Новиков Игорь Игоревич − докторант PhD, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», заместитель директора КГП на ПХВ «Алматинская региональная многопрофильная клиника», Казахстан, Алматы; e-mail: igor-novikov-1982@mail.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7015-6770.

ABOUT AUTHORS

Novikov Igor Igorevich – PhD doctoral student, NEI «Kazakh-Russian Medical University,» Deputy Director of the Almaty Regional Multidisciplinary Clinic, Municipal State Enterprise on the Right of Economic Management, Kazakhstan, Almaty; e-mail: igor-novikov-1982@mail.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7015-6770.

Вклад автора. *Концептуализация, методология, сбор данных, формальный анализ, интерпретация результатов, написание текста – первоначальный вариант, написание текста – рецензирование и редактирование, утверждение окончательной версии рукописи выполнены автором самостоятельно.*

Конфликт интересов. *Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.*

Финансирование. Отсутствует.

Автор одобрил окончательную версию статьи и несет ответственность за её содержание.

Статья поступила: 12.05.2026 год.
Принята к публикации: 19.06.2026 год.