



УДК 618.19-006.6-036.865(613.6)

## ОЦЕНКА КЛИНИКО-ТРУДОВОГО ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ I–II СТАДИИ

Ильяхин П. А.

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации», г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Рак молочной железы — глобальная проблема современной онкологии, которая сохраняет лидирующие позиции среди социально-значимых заболеваний мирового масштаба. Несмотря на достижения современной медицинской науки, в Республике Беларусь злокачественные новообразования молочной железы продолжают занимать одно из лидирующих мест в структуре заболеваемости, смертности и инвалидности.

Рост заболеваемости с одновременным увеличением продолжительности жизни пациентов с опухолями данной локализации, обусловленный внедрением передовых методов лечения и медицинской реабилитации, создает определенные трудности при проведении медико-социальной экспертизы. Данная работа посвящена разработке критериев установления инвалидности у пациентов с ранними формами рака молочной железы.

**Ключевые слова:** рак молочной железы I–II стадии, молекулярно-биологические подтипы, MFI-интервал, клиничко-трудовой прогноз, инвалидность.

**Введение.** Согласно проведенным зарубежным исследованиям 40,0 % пациентов, страдающих раком молочной железы, — это женщины трудоспособного возраста, которые ведут активный образ жизни. Так, если заболеваемость злокачественными новообразованиями в целом достигает максимума к 70–80 годам, то пик манифестации рака молочной железы приходится на 45–59 лет [1].

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женского населения Республики Беларусь трудоспособного возраста опухоли данной локализации по-прежнему занимают лидирующее место (22,8 %). Так, за 2019 г. было выявлено 4946 новых случаев рака молочной железы (прирост +26,0 %) [2].

За период с 2010 по 2019 г. частота выявления злокачественных новообразований данной локализации на ранних (I и II) стадиях остается стабильно высокой (в 2019 г. — 73,2 % к вновь выявленным случаям, или более 3100 человек в год) [2].

Согласно опубликованным исследованиям в журнале Elsevier «Evaluation of the prognostic stage in the 8<sup>th</sup> edition of the American Joint Committee on Cancer in locally advanced breast cancer. An analysis based on SEER 18 database», основанных на исследовании 10 053 пациентов, выявлена статистически значимая разница выживаемости пациентов с IB–IIIA, IIIB и IIIC стадией. В настоящее время в Республике Беларусь, пятилетняя выживаемость пациенток

с ранними стадиями заболевания превышает 90,5 % [2]. В 2021 г. показатель первичной инвалидности составил 0,47 (на 10 тыс. населения), в структуре тяжести первичной инвалидности преобладали инвалиды 3-й группы (63,4 %) и 2-й группы (29,0 %). На начало 2020 г. на диспансерном учете состояло более 47 тыс. пациенток, страдающих раком молочной железы [2].

С учетом TNM-классификации, впервые предложенной Американским объединенным комитетом по изучению рака (AJCC, American Joint Committee on Cancer), которая в настоящее время применяется и в Республике Беларусь [3], ранние стадии рака молочной железы включают следующие варианты: IA, IB, IIA и IIB, к которым относится гетерогенная группа опухолей, различающихся как по размеру (начиная от рака без признаков первичной опухоли (T0) и заканчивая опухолями, превышающими 5 см в наибольшем измерении (T3), так и по уровню поражения лимфатических узлов (от N0 — отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах до N1 — наличие метастазов в лимфатических узлах I–II уровня). В настоящее время в системе TNM-стадирования также учитывается наличие либо отсутствие экспрессии эстрогеновых (ER), прогестероновых (PR) рецепторов, рецепторов человеческого эпидермального фактора роста (HER2/neu), индекса пролиферативной активности (Ki67). Выделение пяти молекулярно-биологических подтипов рака молочной

железы, впервые предложенной на 12-й Международной конференции в St. Gallen (2011), определило дальнейшее развитие новых и перспективных методов лечения.

Принадлежность рака молочной железы к тому или иному молекулярно-биологическому подтипу в настоящее время считается одним из важнейших критериев при определении клинического [4], а следовательно, и клинико-трудового прогноза. Согласно определению клинико-трудового прогноз — это возможность трудовой деятельности пациента, основанный на предвидении характера дальнейшего течения и исхода заболевания, с учетом закономерности развития патологического процесса, оценки результатов диагностики, медицинского наблюдения, возможности и эффективности лечения. Различают следующие виды клинико-трудового прогноза: относительно неблагоприятный, сомнительный и абсолютно неблагоприятный в отношении жизни на ближайшее время. При относительно неблагоприятном клинико-трудоном прогнозе устанавливается третья группа инвалидности, при сомнительном — вторая, а при абсолютно-неблагоприятном в отношении жизни на ближайшее время — первая группа инвалидности [5].

**Цель работы** — обоснование критериев оценки клинико-трудового прогноза у пациентов, страдающих раком молочной железы I–II стадии.

**Материалы и методы.** Нами было выполнено ретроспективное исследование, в которое были включены 94 пациентки в возрасте от 28 до 74 лет (средний возраст 60,2 года), страдающих раком молочной железы I–II стадии.

Критериями включения в группу исследования являлись:

морфологически подтвержденный рак молочной железы;

2 и 3-я клинические группы диспансерного наблюдения.

Критериями исключения являлись: синхронный и метахронный рак, наличие выраженной сопутствующей патологии.

Для реализации поставленных задач исследования с целью выявления факторов оценки клинико-трудового прогноза учитывались:

характеристика опухоли: TN — стадия, молекулярно-биологический подтип опухоли;

безсобытийная выживаемость, основанная на анализе MFI-интервала (metastasis-free interval).

Использовались данные медицинских документов пациентов, которым была проведена комплексная экспертно-реабилитационная ди-

агностика в консультативно-поликлиническом отделении ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации», медицинские карты пациентов медико-реабилитационных экспертных комиссий (МРЭК) г. Минска и Минской области за период 2019–2021 гг.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием стандартного пакета статистического и математического анализа программного приложения Microsoft Excel, а также с использованием приложения Vassarstats.

Применялись следующие методы описательной статистики. Для показателей, характеризующих качественные признаки, учитывалось абсолютное число, относительная величина в процентах ( $p$ , %), при расчете погрешности относительной величины использовался 95%-й доверительный интервал (95ДИ). Оценка MFI-интервала проводилась с использованием метода Kaplan — Meyer. Различия между исследуемыми группами учитывались при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** В ходе проведения исследования нами изучены результаты проведенной молекулярно-биохимической диагностики (гормонорецепторный статус, наличие или отсутствие гиперэкспрессии HER2/neu, индекс пролиферативной активности Ki67), а также размеры опухоли и наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (TN-стадия). Распределение пациенток в зависимости от характеристик опухоли отражено в таблице 1.

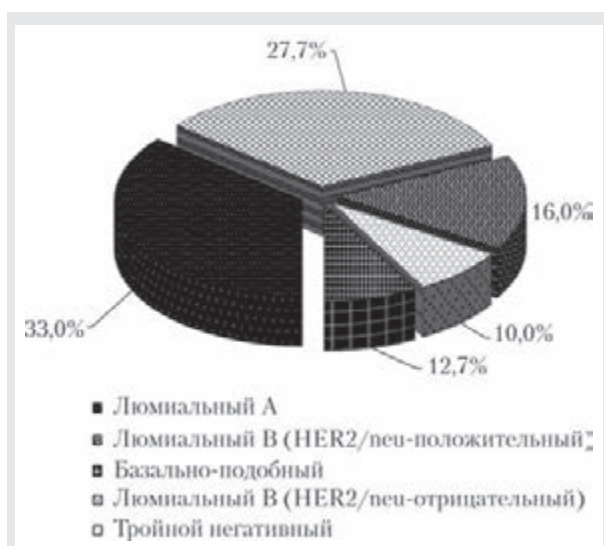
Наибольшую группу (31 пациент, 33,0 %, 95ДИ: 24,3–43,0) составили пациенты с Люминальным А молекулярно-биологическим подтипом. 26 (27,7 %, 95ДИ: 19,2–38,0) пациентов имели Люминальный В (HER2/neu-отрицательный молекулярно-биологический подтип), 15 (16,0 %, 95% ДИ: 10,0–24,7) — Люминальный В (HER2/neu-положительный), в меньшем количестве были представлены базально-подобный (12 случаев; 12,7 %, 95% ДИ: 7,5–21,0) и тройной негативный (10 случаев, 10,0 %, 95% ДИ: 5,9–18,5) варианты (рисунок 1).

Как отмечено выше, при оценке клинико-трудового прогноза важнейшим является предвидение характера дальнейшего течения и исхода заболевания с учетом закономерности развития патологического процесса. С целью объективизации критериев установления клинико-трудового прогноза нами были исследованы показатели безсобытийной выживаемости, основанные на оценке MFI-интервала,

Таблица 1 — Процентное и количественное распределение пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы I–II стадии в зависимости от характеристик опухоли ( $n = 94$ )

Характеристика опухоли	Количество		
	абс.	$p, \%$	95% ДИ
<b>Размер опухоли (T)</b>			
T0	32	34,0	25,3–44,1
T1	18	19,1	12,5–28,3
T2	28	29,9	21,5–39,7
T3	16	17,0	10,8–25,9
<b>Регионарные лимфатические узлы (N)</b>			
N0	63	67,0	57–75,7
N1	31	33,0	24,3–43,0
<b>Эстрогеновые и прогестероновые рецепторы (ER/PR)</b>			
ER+/PR+	58	61,7	51,6–70,9
ER-/PR+, ER+/PR-, ER-/PR-	36	38,3	29,1–48,4
<b>Гиперэкспрессия HER2/neu</b>			
HER2/neu отрицательный	72	76,6	67,1–84,0
HER2/neu положительный	22	23,4	16,0–32,9
<b>Индекс пролиферативной активности</b>			
Ki67 $\leq 20 \%$	55	58,5	48,4–67,9
Ki67 $> 20 \%$	39	41,5	32,1–51,6

который отражает временной промежуток до появления определенного события, в данном случае прогрессирования заболевания. Предвидение дальнейшего развития патологического процесса важно не только для определения тактики лечения, но и при проведении медико-социальной экспертизы, так как оно отражает длительность лечения (т. е. длительность временной нетрудоспособности) и возможность продолжить трудовую деятельность.


 Рисунок 1 — Распределение пациентов в зависимости от молекулярно-биологической характеристики опухоли ( $n = 94$ )

В данном исследовании оценка MFI-интервала проводилась среди групп опухолей, различающихся как по молекулярно-биологическим характеристикам, так и по размерам опухоли и наличию метастазов в лимфатических узлах (по категории TN) с использованием анализа Kaplan — Meier.

На рисунке 2 отражена длительность MFI-интервала у пациентов с Люминальным А и HER2/neu-положительными вариантами рака молочной железы.

В ходе исследования установлено, что за весь период наблюдения (3 года) у пациенток с Люминальным А молекулярно-биологическим подтипом ремиссия в 1-й год наблюдения отмечалась более чем 93,5 % случаев и практически не изменялась вплоть до окончания периода наблюдения, в то время как у группы пациентов с HER2/neu-положительным раком молочной железы в первый год наблюдения ремиссия наблюдалась в 74,1 % случаях, а через 3 года наблюдения у большинства (59,3 %) пациенток наблюдалось прогрессирование заболевания. Следует отметить, что большая часть пациенток с HER2/neu-положительным раком молочной железы (9 случаев, 33,3 %, 95% ДИ: 18,6–52,2) при направлении на медико-социальную экспертизу находились во 2-й клинической группе диспансерного наблюдения (получали таргетную терапию либо наблюдалась стабилизация процесса).

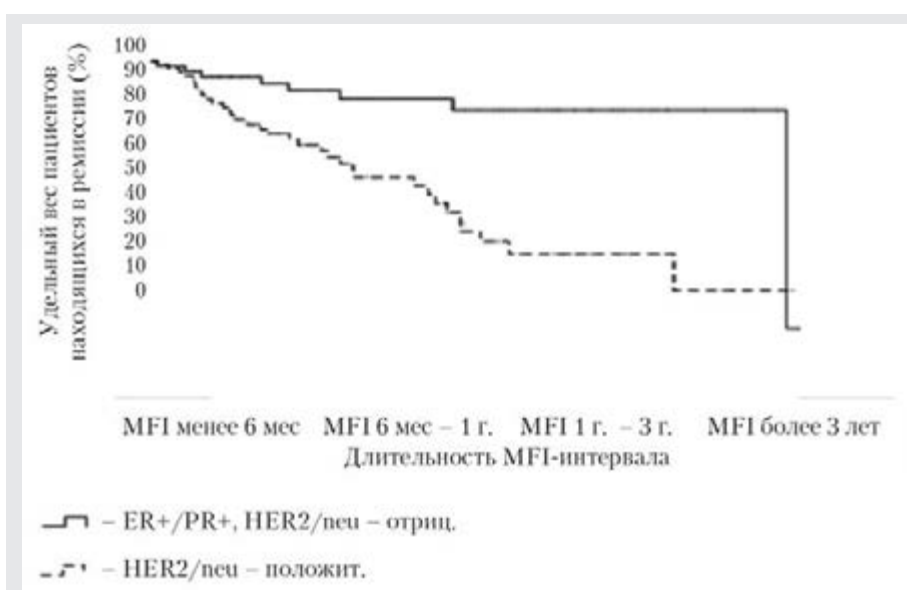
При сравнительном анализе кривой Kaplan-Meier Люминального А и тройного негативного рака молочной железы нами не было отмечено достоверных различий периода безсобытийной выживаемости у пациентов с ранними формами рака молочной железы ( $p > 0,05$ ). Однако при освидетельствовании с целью установления группы инвалидности, большинству (80,0 %, 95% ДИ: 49,0–94,3) пациентам с тройным негативным вариантом устанавливалась одна из групп инвалидности. Распределение исследованной группы пациентов в зависимости от установленного клиничко-трудового прогноза при первичном освидетельствовании в МРЭК представлено в таблице 2.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при первичном освидетельствовании всем пациентам с HER2/neu-положительными вариантами опухоли определялась третья либо вторая группа инвалидности, и всего лишь в 4 случаях (12,9 %, 95% ДИ: 5,1–28,9) Люминального А рака была установлена третья группа инвалидности (основанием для установления инвалидности являлось ограничение одной из базовых категорий жизнедеятельности). Как отмечено выше, большин-

ству пациентам с тройным негативным вариантом была установлена одна из групп инвалидности, что, однако, не связано с ожидаемой вероятностью прогрессирования, а отражает длительность лечения и сроки наступления ремиссии при данном молекулярно-биологическом подтипе.

Анализ MFI-интервала в зависимости от категории TN (размеров опухоли и наличия метастазов в лимфатических узлах) не показал достоверных различий периода безсобытийной выживаемости у исследованного контингента пациентов ( $p > 0,05$ ).

**Заключение.** В ходе проведенного исследования было установлено следующее:



**Рисунок 2 — MFI-интервал у пациентов с Люминальным А и HER2/neu-положительным раком молочной железы I–II стадии**

Таблица 2 — Клиничко-трудоовой прогноз в зависимости от молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы I–II стадии при первичном освидетельствовании в МРЭК ( $n = 94$ )

Молекулярно-биологический подтип	Клиничко-трудоовой прогноз								
	не установлен			относительно неблагоприятный			сомнительный		
	абс.	$p$ , %	95% ДИ	абс.	$p$ , %	95% ДИ	абс.	$p$ , %	95% ДИ
Люминальный А	27	87,1	71,2–94,9	4	12,9	5,1–28,9	0	—	—
Люминальный В (HER2/neu-отрицательный)	9	34,6	19,4–53,8	15	57,8	39,0–74,5	2	7,7	2,1–24,1
Люминальный В (HER2/neu-положительный)	0	—	—	6	40,0	19,8–64,3	9	60,0	35,8–80,2
Базально-подобный	0	—	—	4	33,3	13,8–60,9	8	66,6	39,1–86,2
Тройной негативный	2	20,0	5,7–51,0	5	50,0	23,7–76,3	3	30,0	10,8–60,3





продолжительность MFI-интервала у пациентов с Люминальным А молекулярно-биологическим подтипом достоверно больше, чем у пациентов с HER2/neu-положительными вариантами опухоли ( $p < 0,001$ );

установление инвалидности пациентам с тройным негативным молекулярно-биологическим подтипом обусловлено не ожидаемой вероятностью прогрессирования, а длительностью лечения и сроками перевода в клиническую группу;

не выявлено статистически значимых данных, указывающих на влияние размеров опухоли (T) и наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах (N) на вероятность прогрессирования раннего рака молочной железы в ближайшие 3 года ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, при первичном освидетельствовании в МРЭК с целью установления группы инвалидности пациентам с HER2/neu-положительными вариантами рака молочной железы I–II стадии следует определять одну из групп инвалидности в связи с сомнительным или относительно неблагоприятным клинико-трудовым прогнозом. Пациентам с тройным негативным молекулярно-биологическим подтипом устанавливается, как правило относительно неблагоприятный клинико-трудовой прогноз в связи с планируемой длительностью лечения и реабилитации. Пациентам с ранним Люминальным А раком молочной железы группа инвалидности в связи с клинико-трудовым прогнозом не устанавливается.

### Список цитированных источников

1. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / Sung Huuga [et al.] // F. Cancer. J. Clinicians. — 2021. — Vol. 71, №3. — P. 442–449.
2. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2010–2019 гг. / А.Е. Океанов [и др.] — Минск : РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, 2020. — 298 с.
3. Об утверждении клинического протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований [Электронный ресурс] : утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 06.07.2018, №60 // Консультант Плюс. Беларусь / ООО «ЮрСпектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. — Минск, 2018.
4. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. / V. Guarneri [et al.] // J. Clin. Oncol. — Alexandria V. A. : Wolters Kluwer Health, Inc, 2006. — Vol. 24. — P. 1037–1044.
5. О вопросах проведения медико-социальной экспертизы [Электронный ресурс] : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 09.06.2021 №77 // Консультант Плюс. Беларусь / ООО «ЮрСпектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. — Минск, 2021.

## Assessment of the criteria at the clinical and labour prognosis in patients with i-ii stages breast cancer

*Ilyukhin P.A.*

*State Institution “National science and practice center of medical assessment and rehabilitation”,  
Minsk, Republic of Belarus*

We sought to characterize the prevalence of and the risk factors associated with MFI in early stages breast cancer according molecular subtypes. Altogether, 94 patients were included. Patients with HER2/neu showed significant correlations with recurrence onset ( $p < 0.001$ ). All of these patients must have disability where sending to meclieo-rehabilitation expert commission. Tumor size and lymph nodes involving doesn't have significant influence to the metastasis-free interval ( $p > 0.05$ ).

**Keywords:** I–II stages breast cancer, molecular subtypes, MFI, clinical and labour prognosis, disability.

*Поступила 10.06.2022*