

Прогнозирование заболеваемости раком молочной железы с выделением популяции пациентов с гиперэкспрессией HER2 в Сибирском федеральном округе

В.В.Ряженев, С.Г.Горохова

Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ, Москва

Резюме

Рак молочной железы в Российской Федерации занимает первое место по показателям заболеваемости и смертности от злокачественных образований в женской популяции. Однако указанные показатели могут различаться в зависимости от рассматриваемого региона РФ. В данной работе приведен прогноз динамики заболеваемости и распространенности рака молочной железы в общей популяции, а также в подгруппе с гиперэкспрессией HER2/neu на территории Сибирского федерального округа. Полученные данные дают возможность совершенствования системы оказания специализированной помощи указанной группе пациентов за счет возможности уточненного расчета необходимых для этого ресурсов и, как следствие, снижения смертности от рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, клинко-статистический анализ, гиперэкспрессия HER2/neu, трастузумаб.

Prediction of the incidence of breast cancer with accentuation on population with HER2 hyperexpression in the Siberian Federal District

V.V.Ryazhenov, S.G.Gorokhova

Summary

Breast cancer in the Russian Federation ranks first in malignancy morbidity and mortality rates in the female population. However, the above rates may vary in accordance with the considered region of the Russian Federation. This paper provides prognosis of the trend in the incidence and prevalence of breast cancer in the general population and in a subgroup of patients with HER2/neu hyperexpression in the Siberian Federal District. The findings enable one to improve a specialized care system for the above patient group through updated calculations of necessary resources and hence to reduce deaths from breast cancer.

Key words: breast cancer, clinical and statistical analysis, HER2/neu hyperexpression, trastuzumab.

Сведения об авторах

В.В.Ряженев – канд. фармацевт. наук, доц. каф. фармакологии и фармацевтической технологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ

С.Г.Горохова – д-р мед. наук, проф. каф. семейной медицины Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ

Рак молочной железы (РМЖ) – приоритетная проблема здравоохранения во многих странах мира, с учетом того что данная нозология занимает первое место в структуре онкологических заболеваний у женщин. В России, несмотря на значительный прогресс в разработке подходов к диагностике и лечению РМЖ, в течение последних лет заболеваемость, распространенность и смертность от РМЖ остаются стабильно высокими и имеют тенденцию к росту [3, 6]. Это требует проведения последовательных активных мероприятий, финансируемых государственным здравоохранением. Исходя из того что объемы средств должны увязываться с числом больных, которым необходимо оказание медицинской помощи, становится важным прогнозирование показателей заболеваемости РМЖ как в общей популяции, так и в целевых группах пациенток с гиперэкспрессией HER2/neu, требующих высокотехнологичного лечения, включающего применение современных таргетных лекарственных средств. Проведенные эпидемиологические исследования и текущий клинко-статистический анализ позволяют сделать прогнозные оценки по предстоящей заболеваемости и распространенности РМЖ [3].

Однако при этом нельзя не учитывать тот факт, что заболеваемость и распространенность РМЖ имеют существенные региональные различия. Так, в 2011 г. средний показатель распространенности заболевания в стране составил 323,8 на 100 тыс. населения, но в Центральном и Северо-Западном федеральных округах он превысил значение 400,0 на 100 тыс. населения (причем в Санкт-

Петербурге и Московской области – выше 500,0 на 100 тыс. населения), а в Северо-Кавказском федеральном округе был 211,9 на 100 тыс. населения. В связи с этим целесообразен детальный анализ заболеваемости РМЖ в отдельных регионах.

Цель исследования – клинко-статистический анализ показателей распространенности и заболеваемости РМЖ с учетом генотипирования по HER2-статусу в Сибирском федеральном округе (СФО) с целью выявления популяционной группы пациентов, нуждающихся в специализированной медицинской помощи.

Методы исследования

На начальном этапе исследования был проведен информационный поиск данных по распространенности и заболеваемости РМЖ, проанализированы следующие клинко-статистические показатели: распространенность злокачественных новообразований, удельный вес больных с I–II, III и IV стадиями опухолевого процесса от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования, летальность больных в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования РМЖ, общая летальность. Построение клинко-статистической модели базировалось на клинических данных, описывающих течение и вероятные исходы в разных клинических группах пациентов с целью определения вероятностей переходов из одного клинического состояния в другое [1–23].

Таблица 1. Прогноз динамики распространенности и заболеваемости населения СФО РМЖ

Годы	2013	2014	2015
Распространенность	68 119	70 639	73 253
Заболеваемость	7 717	4 894	8 078

Таблица 2. Анализ чувствительности результатов. Прогноз заболеваемости ранним РМЖ с гиперэкспрессией HER2+ в 2013 г. на территории СФО

%	21	20	19	18
Заболеваемость, п	1458	1389	1320	1250

Таблица 3. Вероятности нахождения пациентов в одном из клинических состояний с учетом проведения одногодичной адъювантной терапии трастузумабом

Стратегия	Ремиссия	Рецидив	Метастаз	Смерть
Традиционная химиотерапия	0,84	0,03	0,094	0,036
Традиционная химиотерапия + трастузумаб	0,906	0,02	0,05	0,024

Таблица 4. Вероятности нахождения пациентов в одном из клинических состояний с учетом проведения одногодичной терапии трастузумабом в СФО

Стратегия	Ремиссия	Рецидив	Метастаз	Смерть
Традиционная химиотерапия, п	1167	42	130	50
Традиционная химиотерапия + трастузумаб, п	1259	28	69	33

Популяционные группы

В анализ включали взрослое население СФО женского пола в возрасте 18 лет и выше с установленным диагнозом РМЖ. Общая популяционная выборка была подразделена на группы с учетом стадии РМЖ (I–II, III, IV), а также в зависимости от клинического состояния (ремиссия, рецидив, метастазирование и смерть).

Клинико-статистическая модель

Разработку клинико-статистической модели с целью прогнозирования показателей заболеваемости и распространенности РМЖ проводили на основе методики моделирования кинетики потока пациентов (patients flow) согласно марковскому моделированию. Учитывали выявленную динамику клинико-статистических показателей, закономерности течения заболевания у пациенток с РМЖ, а также выделенной подгруппы с гиперэкспрессией HER2, клинические результаты в достижении положительных и негативных исходов с учетом вероятности их наступления. Первоначально определяли вероятное распределение пациенток на группы по стадиям РМЖ и клиническим состояниям. Вероятности событий устанавливали по данным клинических исследований, международных рекомендаций, экспертных оценок [10, 16, 20, 22, 23].

Результаты

На первом этапе нами были проанализированы годовые статистические отчеты по заболеваемости, распространенности и показателям смертности в группе пациенток с РМЖ за период до 2011 г. в СФО.

Как следует из статистических данных [6], абсолютное число пациенток с РМЖ находящихся под наблюдением в специализированных учреждениях СФО в 2011 г., составило 63 345, показатель заболеваемости – 7373. При этом у

63,7% больных с впервые выявленным РМЖ диагностирована I и II стадии заболевания, у 25,8% пациенток – III, а у 9,0% – IV стадия болезни. В 2011 г. одногодичная летальность на первом году после установления диагноза составила 8,8% (в РФ – 8,7%), общая летальность – 4,6% (в РФ – 4,2%). Если принять показатель прироста распространенности заболевания на ближайшие годы постоянным, равным 3,7% в год (что несколько превышает общероссийские значения), то абсолютный показатель распространенности заболевания в 2015 г. составит 73 253 пациента (табл. 1). Рост заболеваемости РМЖ в СФО соответствует общероссийским тенденциям и составляет 2,3% в год, но следует отметить скачок уровня выявляемости в 2010 г., когда прирост по данному показателю составил 7%, что, вероятно, связано с совершенствованием проведения скрининговых программ онкологической службой округа.

На втором этапе исследования нами было проведено прогнозирование числа пациентов с HER2+ РМЖ с учетом клинических состояний на территории СФО. Распределение пациентов проводилось в соответствии с вероятностями нахождения в одном из клинических состояний (ремиссия, локальный рецидив, метастаз и смерть). Проанализировав данные рандомизированных многоцентровых клинических исследований, было отобрано исследование HERA. Данное исследование является одним из самых крупных и продолжительных международных исследований, которое проводилось компанией «Ропш» совместно с Международной группой по изучению РМЖ (Breast International Group), в котором приняли участие более 5 тыс. пациенток из 39 стран мира, главным образом из стран Западной Европы и России. Основной целью исследования HERA являлась оценка преимуществ использования препарата трастузумаб (Герцептин) в качестве адъювантной терапии на ранних стадиях у больных РМЖ с гиперэкспрессией HER2. Было выявлено, что у женщин, получавших трастузумаб, по сравнению с группой контроля риск рецидива РМЖ ниже на 25%. Через 5 лет медицинских наблюдений 90% женщин, получавших трастузумаб, живы. Кроме существенных преимуществ в терапевтическом плане, анализ результатов подтвердил благоприятный долгосрочный профиль безопасности трастузумаба.

На основании данных о распространенности РМЖ нами был рассчитан прогноз числа пациентов с ранним РМЖ и гиперэкспрессией HER2+ в 2013 г. Следует отметить, что на территории СФО показатель выявляемости HER2+ РМЖ в 2011 г. значительно превысил общероссийские значения и составил 23% (в РФ – 18%). Причем в соответствии с данными моделирования при раннем РМЖ гиперэкспрессия HER2+ выявлялась в 22,5% случаев, а на IV стадии болезни – около 30% случаев. Так, в результате проведенного нами анализа чувствительности результатов, с учетом текущих данных о снижении уровня HER2-положительности у вновь выявленных пациенток с ранним РМЖ в СФО, выявлено, что количество пациенток с гиперэкспрессией HER2+ в 2013 г. с учетом введенных в модель вероятностей будет находиться в пределах от 1458 до 1250 больных (табл. 2).

Третьим этапом нашего исследования стало моделирование клинических состояний у пациенток с HER2-положительным статусом с точки зрения проведения традиционной химиотерапии, а также применения адъювантной таргетной терапии. Результаты распределения больных с учетом вероятности перехода внутри клинических состояний с учетом проведения противоопухолевой терапии трастузумабом или без него представлены в табл. 3. В результате сравнения 2 равных по количеству пациенток групп с ранним РМЖ (по 1389 пациенток в каждой, что соответствует прогнозируемому числу пациенток в СФО в 2013 г. с учетом 20% положительности по HER2-статусу) выявлено, что ежегодная вероятность перехода в марковское состояние «смерть» в группе после одногодичной адъювантной терапии препаратом трастузумаб составляет 33 пациента. В группе сравнения вероятность такого марковского состояния по причине РМЖ суще-

ствуется у 50 пациентов. Таким образом, вероятность состояния «смерть» в группе сравнения на 50% выше по сравнению с группой трастузумаба. Также в группе сравнения выше показатели вероятности состояний рецидива заболевания (42 пациента по сравнению с 28 в группе трастузумаба) и метастазирования опухоли (130 пациентов по сравнению с 69 в группе трастузумаба) (табл. 4).

Выводы

В результате проведенного анализа эпидемиологических данных, а также результатов клинико-статистического моделирования определено, что абсолютное число пациентов с РМЖ, находящихся под наблюдением в специализированных учреждениях СФО в 2011 г., составило 63 345, прирост по показателю распространенности заболевания – в среднем 3,7% в год и сохранит такую тенденцию на ближайшую перспективу. Заболеваемость

РМЖ в 2011 г. составила 7373 человека, прирост по указанному показателю – 2,3%, что близко к общероссийским значениям. С учетом тенденций роста заболеваемости и распространенности РМЖ в СФО абсолютный показатель распространенности заболевания в 2015 г. может составить 73 253, а заболеваемость – превысить значение в 8 тыс. человек. Установлено, что при РМЖ гиперэкспрессия HER2+ в 2011 г. выявлялась в 23% случаев, однако в 2012 г. имеется тенденция к снижению, и в 2013 г. заболеваемость данной формой рака, вероятно, будет находиться в диапазоне от 1458 до 1250 человек. Выявлено, что проведение таргетной терапии трастузумабом при раннем РМЖ с гиперэкспрессией HER2 на территории СФО изменяет вероятности анализируемых марковских состояний в сторону снижения показателей смертности, рецидивирования заболевания и метастазирования опухоли в исследуемой целевой популяции.

Литература

1. Жукова Л.Г. Современные возможности и перспективы таргетной терапии при раке молочной железы. *Практич. онкология*. 2010; 11 (3): 182–91.
2. Переводчикова Н.И. Современная тактика адъювантной лекарственной терапии больных операбельным (ранним) раком молочной железы. *Соврем. онкология*. 2007; 2: 12–8.
3. Рязанов В.В., Горюхова С.В. Анализ заболеваемости раком молочной железы с учетом генотипирования по HER2-статусу на территории РФ. *Соврем. онкология*. 2010; 3 (11): 19–22.
4. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Скрининг рака молочной железы. *Практич. онкология*. 2010; 11 (2): 60–5.
5. Семиглазов В.Ф. и др. Неoadъювантная терапия рака молочной железы с повышенной экспрессией HER2. *Фарматека*. 2010; 14: 12–7.
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году. Под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2012.
7. Black D, Younger J, Martei Y et al. Recurrence risk in T1a-b, node-negative, HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100 (1). Abstr. 2037.
8. Chia S, Norris B, Speers C et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5697–6704.
9. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–717.
10. Gianni L, Dafni U, Gelber R et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2011.
11. Joensuu H, Isola J, Lundin M et al. Amplification of *erbB2* and *erbB2* expression are superior to estrogen receptor status as risk factors for distant recurrence in pT1NoMo breast cancer: a nationwide population based study. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 923–30.
12. McArthur HL, Morris PG, Patil S et al. Benefits of trastuzumab-based therapy for women with small, node-negative, HER2-positive breast cancer study rationale. *Proc Breast Symp* 2009. Abstr. 228.
13. Perou CM. Therapeutic implication of the breast tumor intrinsic subtypes. *The Breast* 2007; 16 (Suppl. 1). Abstr. s2, s7.
14. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659–72.
15. Recht A, Come SE, Henderson IC et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996; 334 (21): 1356–61.
16. Romond EH, Perez KL, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673–84.
17. Ross JS, Fletcher JA, Linette GP et al. The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncolog* 2003; 8(4): 307–25.
18. Slamon D, Eiermann W, Robert N. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC>T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC>TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2/neu positive early breast cancer patients. Abstr. A-52. 29th Ann San Antonio Breast Cancer Sympos 2006.
19. Tovey SM, Brown S, Doughty JC et al. Poor survival outcomes in HER2-positive breast cancer patients with low-grade, node-negative tumors. *Br J Cancer* 2009; 100: 680–3.
20. Untch M, Gelber RD, Jackisch C et al. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. *Ann Oncol* 2008; 19: 1090–6.
21. Van'T Veer LJ, Dae H, van de Vijver MJ et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415: 530–6.
22. Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ et al. Adjuvant trastuzumab in the treatment of HER2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer* 2007; 7: 153.
23. Winer EP, Piccart-Gebhart MJ et al. Her2-positive breast cancer in current standards practice and future directions management of HER-positive breast cancer. ASCO 2006.