

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ HER2-СТАТУСА И ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

КРЫЛОВ Е.Ю*., ЛЕСНИЧАЯ О.В*., КРУГЛОВА М.С.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»*

УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер»**

Резюме. Статья посвящена анализу выраженности экспрессии HER2 при раке молочной железы в различных возрастных группах с оценкой стоимости реактивов для иммуногистохимической диагностики HER2 и лекарственных препаратов для последующей таргетной терапии герцептином. Проведенное исследование показало, что высокие затраты на таргетную терапию пациентов с раком молочной железы герцептином оправдывают широкий скрининг HER2, а минимизация затрат на иммуногистохимическую диагностику может быть проведена за счет исключения из скрининга пациентов с явными противопоказаниями для назначения этого лекарственного средства.

Ключевые слова: рак молочной железы, иммуногистохимическая диагностика, таргетная терапия, стоимость реактивов и таргетной терапии.

Abstract. The article is devoted to the analysis of HER2 expression in breast cancer in different age groups and estimation of the cost of reagents for immunohistochemical diagnosis of HER2 and medicines for subsequent target therapy with herceptin. The conducted study has shown that the high cost of target therapy with herceptin in patients suffering from breast cancer covers HER2 screening expenses. Immunohistochemical diagnosis cost minimization can be achieved by exclusion from the screening of patients with apparent contraindications for the administration of this drug.

Key words: breast cancer, immunohistochemical diagnosing, target therapy, cost of reagents and target therapy.

По данным ВОЗ, из 10 млн. новых случаев злокачественных опухолей различных органов, выявляемых в мире, 10% приходится на молочную железу. Если оценивать только женскую популяцию удельный вес рака молочной железы (РМЖ) возрастает до 22%.

Ежегодно от этого заболевания умирает около 400 тыс. женщин. В Российской Федерации и Республике Беларусь рак молочной железы (РМЖ) стоит на первом месте среди злокачественных новообразований у женщин. Как правило, опухоли возникают после 35-40 лет, пик заболеваемости регистрируют у женщин в возрасте 60-65 лет [1].

В 2011 году в Российской Федерации выявлено 57 379 пациенток с РМЖ. Удельный вес пациенток с опухолевым процессом I стадии от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом РМЖ –

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК. Тел. моб.: +375 (29) 714-51-50 – Крылов Егор Юрьевич.

18,5%, II стадии – 46,5%, III стадии – 24,8%, IV стадии – 9,1% [2].

В Республике Беларусь число ежегодно регистрируемых случаев заболевания раком молочной железы увеличилось в 1,4 раза с 2 886 в 2001 году до 3 948 в 2010 году. Среди новых случаев заболевания подавляющее большинство пришлось на женское население – 3 916 и лишь 32 случая заболевания было выявлено у мужчин. У 1 021 больной раком молочной железы (25,9%) установлена I стадия заболевания, у 2 059 (52,2%) – II, у 609 (15,4%) – III стадия, у 241 (6,1%) – IV стадия заболевания [3].

Благодаря молекулярно-биологическим исследованиям стали известны ключевые звенья канцерогенеза, что позволило создать таргетные препараты, имеющие точную мишень воздействия. В последние годы для лечения РМЖ успешно применяется один из таких препаратов – герцептин, который представляет собой гуманизированные моноклональные антитела, избирательно взаимодействующие с внеклеточным доменом рецепторов эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2). HER2 играет ключевую роль в жизнедеятельности клетки, так как участвует в процессах регуляции клеточной пролиферации и дифференцировки. При злокачественной трансформации происходит амплификация гена HER2, приводящая к гиперэкспрессии этого рецептора [4].

В обзоре зарубежных фармакоэкономических исследований применения герцептина при лечении рака молочной железы Ягудиной Р.И. и соавторов показано, что клиническая эффективность и безопасность герцептина при лечении HER2-положительного РМЖ на ранних стадиях и метастатического РМЖ (мРМЖ) с использованием различных схем лечения доказаны в большом количестве исследований (более 650 опубликованных статей) [5].

Анализ экономической эффективности герцептина проводился методами анализа «затраты-полезность», «затрата-эффективность» и с использованием моделей

Маркова, в которых результатами расчета являлись соотношения приращения затрат на каждый год качественной жизни (IC/QALY), приращения затрат на каждый год сохраненной жизни (IC/LYG), и соотношение приращения затрат на эффективность (ICER). При этом лишь в отдельных исследованиях учитывались затраты на диагностику (HER2 тест методом ИГХ и/или FISH) [6, 7]. Хотя это лекарственное средство назначается только при наличии гиперэкспрессии HER2, которая выявляется иммуногистохимически. Вышесказанное определяет необходимость проведения анализа соотношения затрат на иммуногистохимическую диагностику HER2 и последующую таргетную терапию герцептином при РМЖ.

Важно отметить, что, несмотря на то, что герцептин является, несомненно, высокоэффективным лекарственным средством для лечения HER2 позитивных опухолей молочной железы, его системная токсичность ограничивает применение данного лекарственного средства у пациенток старше 50 лет [8]. Отсюда целесообразен сравнительный анализ частоты выявления гиперэкспрессии HER2 у пациенток до 50 лет и старше 50 лет.

Целью работы был анализ выраженности экспрессии HER2 при РМЖ в различных возрастных группах за 2008 – 2012 гг. с оценкой соотношения затрат на иммуногистохимическую диагностику HER2 и последующую таргетную терапию герцептином при РМЖ в 2011-2012 гг. по данным УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро» (ВОКПАБ) и УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер» (ВОКОД).

Методы

Проанализированы архивные журналы иммуногистохимических (ИГХ) исследований отдела онкоморфологии УЗ «ВОКПАБ». Отобраны все случаи ИГХ определения HER-2 статуса при РМЖ за 2008 – 2012 гг. с частичным пересмотром гистологических препаратов.

В 2008-2012 гг. экспрессию HER-2 оценивали при увеличении объектива микроскопа x10 как «3+» при полном окрашивании мембран более 10% опухолевых клеток. «2+» соответствовало слабой или умеренной интенсивности окраски клеточных мембран более 10% клеток. Степенью «1+» считалось неполное окрашивание мембран более 10% клеток карциномы. Степень «3+» классифицировалась как гиперэкспрессия HER-2. В 2012 году степень выраженности экспрессии HER-2 оценивалась согласно современным рекомендациям при пороговом уровне окрашивания мембран более 30% опухолевых клеток [9]. Также проведен анализ накладных на закупку реактивов для ИГХ определения HER-2 УЗ «ВОКПАБ», и на закупку герцептина УЗ «ВОКОД» за 2011 и 2012 гг.

Результаты и обсуждение

Результаты определения HER-2 в различных возрастных группах представлены в таблице 1.

Анализ данных таблицы показывает, что отмечается постоянный рост количества иммуногистохимических определений HER-2 при РМЖ (от 12 случаев в 2008 году до 189 в 2012 году). Важно отметить, что в последние годы (2011, 2012 гг.) определение HER-2 при неинфильтрующем РМЖ не проводилось в связи с тем, что по современным данным рак in situ оценке HER-2 не подлежит, поскольку такие структуры часто отличаются резко выраженной положительной реакцией [4]. Кроме того, изменились критерии оценки выраженности экспрессии HER-2, пороговое значение положительно окрашенных клеток увеличилось с 10 до 30%. Эти критерии используются в УЗ «ВОКПАБ» с 2012 года. К случаям с гиперэкспрессией HER-2 ранее относили наблюдения РМЖ с показателями «2+» и «3+». В настоящее время считают, что результат «2+» является неопределённым и требует выявления наличия амплификации гена HER-2 методами in situ гибридизации на материале с тех же парафиновых блоков. В 2010 году ко-

Таблица 1

Анализ экспрессии HER-2 при раке молочной железы у пациенток до 50 лет и старше 50 лет

Степень экспрессии HER-2 при гистологических формах РМЖ		2008 г.		2009 г.		2010 г.		2011 г.		2012 г.		Всего
		до 50 лет	50 лет и старше	до 50 лет	50 лет и старше	до 50 лет	50 лет и старше	до 50 лет	50 лет и старше	до 50 лет	50 лет и старше	
Инфильтрирующий рак	Score 0	5	2	20	16	19	20	9	21	24	30	166
	Score1+			11	11	10	20	12	31	25	36	156
	Score2+	3	1	7	6	26	24	24	28	15	26	160
	Score3+	1		10 (11%)*	6 (7%)*	19 (12%)*	16 (10%)*	21 (12%)*	31 (17%)*	19 (10%)*	14 (7%)*	137
Не инфильтрирующий рак	Score 0			1								1
	Score1+				1	1						2
	Score2+					1	2					3
	Score3+			1								1
Всего		9	3	50	40	76	82	66	111	83	106	626
		12		90		158		177		189		

Примечание: * – от общего числа определений HER-2.

личество случаев HER-2 «2+» и «3+» составило 85 на 158 определений (53,8%), в 2011 году 104 на 177 определений (58,7%), в 2012 году 74 на 189 определений (39,2%). Таким образом, за счёт изменения пороговых значений выраженности экспрессии HER-2, процент случаев гиперэкспрессии в 2012 году снизился.

Иммуногистохимическое обнаружение гиперэкспрессии HER-2 «3+» (рис. 1, 2) является показанием для назначения таргетной терапии герцептином. В 2009 году соотношение случаев с гиперэкспрессией HER-2 «3+» у лиц до 50 лет и старше 50 лет в процентном отношении к общему количеству иммуногистохимических определений составило 11% и 7% соответственно, в 2010 году – 12% и 16%, в 2011 году – 12% и 17%, в 2012 году – 10% и 7%. Средний процент случаев с гиперэкспрессией HER-2 «3+» за 2009 – 2012 гг. у лиц до 50 лет составил 11,25%, у лиц старше 50 лет – 10,25%, что свидетельствует об отсутствии существенных различий.

В 2011 году в Витебской области выявлено 535 случаев РМЖ, в том числе I клинической стадии 145 (27,1%), II клинической стадии 288 (53,8%), III клинической стадии 72 (13,5%), IV клинической стадии 29 (5,4%). В 2012 году выявлено 499 случа-

ев РМЖ, в том числе I клинической стадии 140 (28,1%), II клинической стадии 252 (50,5%), III клинической стадии 74 (14,8%), IV клинической стадии 30 (6%). Это указывает на то, что количество и структура по клиническим стадиям вновь выявленных случаев РМЖ в 2011 и 2012 гг. приблизительно одинаковы. Удельный вес выявления I и II клинических стадий в 2011 году выше, чем в РФ: для I клинической стадии – 27,1% в РФ – 18,5%, для II клинической стадии 53,8% в РФ – 46,5%.

Результаты ИГХ определения HER-2 при инфильтрирующем РМЖ представлены в таблице 2.

Анализ данных таблицы указывает постоянный рост количества ИГХ определений HER-2 статуса при РМЖ от 87 в 2009 году до 189 в 2012 году. В 2011 году на 535 вновь выявленных случаев РМЖ проведено 177 определений (33%), в 2012 году – 499 и 189 соответственно (37,9%). Гиперэкспрессия HER-2 (3+) является показанием к лечению герцептином и не требует дальнейших исследований методом FISH. В 2009 – 2011 гг. она выявлялась в 20-30% случаев от всех ИГХ определений HER-2. В 2012 году процент HER-2 (3+) случаев снизился до 17, в связи с повышением порога HER-2 положительных клеток с 10%

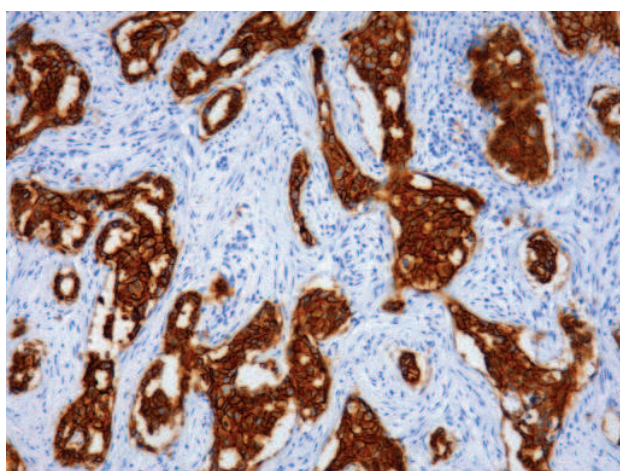


Рис. 1. Инвазивный протоковый рак молочной железы. Иммуногистохимическая реакция с антителами к HER-2. Оценка реакции 3+. ×100.

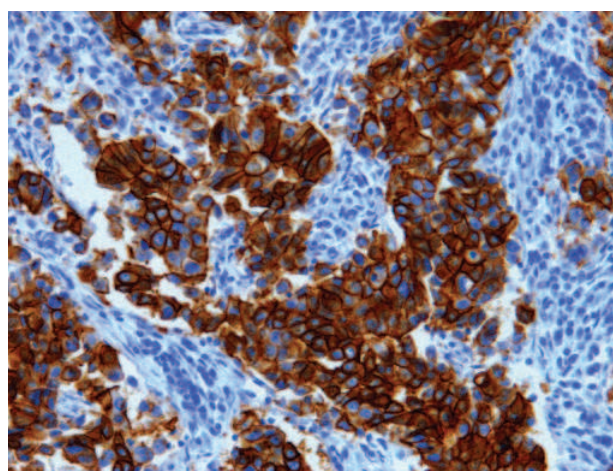


Рис. 2. Метастаз инвазивного протокового рака молочной железы в подмышечный лимфоузел. Иммуногистохимическая реакция с антителами к HER-2. Оценка реакции 3+. ×200.

Таблица 2

Степень экспрессии HER-2 при инфильтрирующем раке молочной железы

Степень экспрессии	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	Всего
Score 0	7(58%)	36(41%)	39(25%)	30(17%)	54(28%)	166(27%)
Score1+		22(25%)	30(19%)	43(24%)	61(32%)	156(25%)
Score2+	4(33%)	13(15%)	50(32%)	52(29%)	41(22%)	160(26%)
Score3+	1(8%)	16(18%)	35(23%)	52(29%)	33(17%)	137(22%)
Всего	12	87	154	177	189	619

до 30% согласно современным требованиям [8]. В 2011 году гиперэкспрессия HER-2 (3+) была выявлена у 52 женщин, при проведении 117 определений, 2012 году соответственно у 33 на 189 определений.

Таким образом, количество пациентов, которым было показано лечение герцептином в 2011 году, составило 52 человека. Лечение было проведено в 16 случаях (11 до 50 лет и 5 старше). Одно в/в введение герцептина 440 мг стоит 2 225 долларов, введение лекарственного средства проводят либо 1 раз в неделю, либо раз в 3 недели в течение года. Таким образом, в 2011 году израсходовано 113 флаконов. Отсюда стоимость лечения герцептином одной пациентки равняется 15 739 долларам. Общая стоимость лечения по ВОКОД составила 250 585 долларов. В 2012 году из 33 случаев, где была выявлена гиперэкспрессия HER-2 (3+), проведена адъювантная и паллиативная терапия 26 женщинам, из них 11 в возрасте до 50 лет и 15 после 50 лет. Всего было использовано для лечения 248 флаконов на сумму 551800 долларов.

Для определения HER-2 используют герцептест HER-2 фирмы ДАКО. Цена 1 упаковки на 35 исследований составляет 3 119,13 евро по цене 2012 года, т.о. цена 1 определения составляет 89,12 евро. Цена 177 определений, проведенных в 2011 году, составила 15 773,89 евро, в 2012 году – 189 определений на сумму 16843,68 евро. Диагностика, на основании которой было проведено лечение, в 2011 году стоила 1336,8 евро (89,12x15), в 2012 – 2317,12

евро (89,12x26). Там, где лечение было показано (гиперэкспрессия), но не проводилось, диагностика обошлась в 2011 году в 3208,32 евро (52-16=36 x89,12), в 2012 – в 623,84 евро (33-26=7 x89,12). Тем не менее, результаты определения HER-2 (гиперэкспрессия) в последующем при развитии прогрессирования являются основанием для назначения лечения герцептином. Однако, учитывая то обстоятельство, что в архиве патологоанатомических бюро парафиновые блоки хранятся постоянно, имеется возможность провести ИГХ определение HER-2 для решения вопроса о назначении таргетной терапии герцептином при прогрессировании процесса, если до этого HER-2 не определялся.

Заключение

1. Данные настоящего исследования указывают на постоянный рост количества иммуногистохимических определений HER-2 в практике УЗ «ВОКПАБ» при раке молочной железы. При этом различия в выявлении гиперэкспрессии «3+» в группах до 50 и старше 50 лет отсутствуют.

2. Количество и структура по клиническим стадиям вновь выявленных случаев РМЖ в 2011 и 2012 г.г. приблизительно одинаковы, как и количество ИГХ определений HER-2, что позволяет определить годовую потребность в закупке реактивов.

3. Анализ оценки соотношения затрат на иммуногистохимическую диагностику HER2 и последующую таргетную

терапию герцептином при РМЖ в 2011-2012 гг. показал, что высокие затраты на таргетную терапию герцептином оправдывают широкий скрининг HER-2, позволяющий четко определить контингент пациенток, подлежащих лечению.

4. Минимизация затрат на диагностику может быть проведена за счет исключения из скрининга HER-2 пациенток с явными противопоказаниями для назначения этого лекарственного средства, что требует разработки показаний к определению HER-2 и дальнейшего фармакоэкономического анализа с использованием метода «влияние на бюджет».

Литература

1. Аксель, Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 году/ Е.М. Аксель, М.И. Давыдов – М.: Мед. Информ. Агенство, 2004. – 110 с.
2. Белоусов, Д.Ю., Афанасьева, Е.В., Зырянов, С.К. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения анастрозола, летрозолола и экземестана при адъюватной терапии рака молочной железы. // Качественная клиническая практика, №2, 2012 г. стр. 45-55.
3. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований / Ю.И. Аверкин [и др.]; под ред. О.Г. Суконко, С.А. Красного. – Минск, 2012. – 508 с.
4. Методические рекомендации по проведению HER-2 тестирования рака молочной железы / Л.Э. Завалишина [и др.]. – М: Медицина, 2011. – 24 с.
5. Ягудина, Р.И./ Обзор зарубежных фармакоэкономических исследований применения Герцептина при лечении рака молочной железы / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, Т. Нгуен // Фармакоэкономика. – 2009. – №2. – С 28-35.
6. Estimating the potential economic value of trastuzumab in breast cancer from 2000-2020 in five European countries Poster 6611 / Garrison, L. P. [et all]. // 44th ASCO Annual Meeting, Chicago, Illinois, USA 30 May-3 June 2008.
7. Ягудина, Р.И. / Фармакоэкономика в онкологии / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, Е.Е. Аринина – М: изд. «Шико», 2011. – 424 с: ил.
8. Parul, G. Anti-tumor activity of phenethyl isothiocyanate in HER-2 positive breast cancer models / G. Parul, S.K. Srivastana // BMC Medicine. – 2012. – Vol. 10, № 80. – P. 1741-1760.
9. Иммуногистохимические методы исследования новообразований различного генеза / Надьров Э.А. [и др.]; утв. М-вом здравоохран. Респ. Беларусь 11.02.2011 г., рег. № 160-1110. – Гомель. - 24 с.

Поступила 01.07.2013 г.

Принята в печать 05.09.2013 г.

Сведения об авторах:

Крылов Е.Ю. – аспирант кафедры организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ»,

Лесничая О.В. – доцент кафедры патологической анатомии УО «ВГМУ»,

Круглова М.С. – врач-химиотерапевт УЗ «ВОКОД».