

О.О. Литвиненко
О.М. Ліщишина

Інститут онкології
АМН України, Київ, Україна

Ключові слова: рак молочної залози, гормонотерапія, фармакоекономічні аспекти.

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ ГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ. ВПЛИВ НА ФОРМУВАННЯ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ

Резюме. *Описані особливості захворюваності жіночого населення України на рак молочної залози. Наведені результати порівняльного вартісного аналізу різних методик гормональної терапії хворих на рак молочної залози. Одержано дані, що доказово вказують на переваги довготривалої терапії ексеместаном після 2-, 3-річної початкової терапії тамоксифеном.*

ВСТУП

Серед методів спеціального протиракового впливу гормональна терапія найбільш активно вивчається, що знаходить відображення у зміні рекомендацій. Це зумовлено тим, що адекватна гормональна терапія здатна значною мірою забезпечити стабілізацію злоякісного процесу, а також позитивно вплинути на якість життя жінок як з ранніми, так і з поширеними формами раку молочної залози.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовано рівень захворювання на рак молочної залози в Україні та стан спеціалізованої допомоги хворим. Проведено порівняльний аналіз різних комбінацій гормональних засобів при раку молочної залози з огляду на стан фінансування онкологічної допомоги населенню.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Грубий показник захворюваності на рак молочної залози в Україні в 2006 р. становив 32,8 на 10 тис. населення, але оскільки чоловіків близько 1%, у розрахунку на жіноче населення показник сягав 60,2 на 10 тис. населення. Максимальний рівень захворюваності жінок зареєстровано у Севастополі — 96,2 та Києві — 85,5. Найнижча захворюваність — у Закарпатській та Тернопільській областях. Відповідно показник смертності внаслідок раку молочної залози становив 16,4 у розрахунку на населення обох статей та 30,2 на 100 тис. жіночого населення. Різниця показників смертності становила від 20,6 у Рівненській області до 46,9 — у Києві; у Закарпатті рівень смертності внаслідок раку молочної залози один з найнижчих — 21,8 на 100 тис. жінок. Серед усіх злоякісних новоутворень у жінок рак молочної залози посідає перше рангове місце як у структурі захворюваності, так і структурі смертності [1].

Стан спеціальної допомоги хворим на рак молочної залози в Україні слід визначати як незадовільний: летальність хворих протягом року становить близько 13%, в окремих регіонах — перевищує 15%, спеціальне лікування отримують до 80%

хворих, питома вага задавнених стадій перевищує 25% [1]. Показники виживаності протягом 5 років з моменту встановлення діагнозу в Україні становлять близько половини від рівня такого, що досягається у розвинених країнах. За даними F. Andre та співавторів [2] підвищення виживаності хворих на рак молочної залози значною мірою зумовлене застосуванням інгібіторів ароматази. Новітні рекомендації з лікування при раку молочної залози підкреслюють важливість визначення гормональної чутливості, оскільки порівняно зі стадією вона має більш вагоме значення для визначення тактики лікування. Ад'ювантна системна терапія передбачає вибір індивідуалізованої технології гормонального впливу залежно від статусу тканини пухлини.

Удосконалення технологій лікування раку молочної залози характеризується насамперед зростанням вартості. Так, перехід від генеричних цитостатиків (циклофосфамід, метотрексат, флуороурацил, паклітаксел, доксорубіцин, епірубіцин) до новітніх (доцетаксел, капецитабін, гемцитабін) та в подальшому до таргетної терапії (трастузумаб, бевацизумаб, лапатініб) зумовить підвищення вартості лікування пересічної хворої на рак молочної залози від сотень гривень до сотень тисяч, що значною мірою обмежить можливості застосування нових підходів до лікування для великої кількості хворих. Разом з цим постає питання: наскільки покращання клінічних ефектів відповідає зростанню вартості лікування.

Відповідь на зазначені питання розглянемо на прикладі гормональної терапії при раку молочної залози. Сьогодні в Україні дозволені до застосування майже усі відомі у світі препарати для гормонального впливу на злоякісні пухлини молочної залози: тамоксифен, анастрозол, летрозол, гозерелін, трипторелін, ексеместан, причому для багатьох з них зареєстровано декілька генеричних форм.

Відомо, що тамоксифен є усталеним золотим стандартом ад'ювантної гормональної терапії при ранніх стадіях раку молочної залози. Разом з цим у зв'язку з високим ризиком розвитку рецидиву но-

воутворення або ускладнень з боку зсідаючої — протизсідаючої системи у хворих продовжуються дослідження в напрямку удосконалення ендокринної терапії.

У клінічній практиці застосовують інгібітори ароматази з різним механізмом дії, при цьому багато авторів відзначають відсутність розвитку перехресної резистентності при їх почерговому використанні. При цьому слід говорити про те, що покращання показників 5-річної безрецидивної виживаності при ранньому раку молочної залози залежно від застосованих препаратів досягає різного рівня та потребує різних фінансових ресурсів: підвищення 5-річної безрецидивної виживаності на 3–5% порівняно з рівнем такої при застосуванні тамоксифену стоїть дорожче майже на 30% при використанні летрозолу, на 23% — анастрозолу, на 18% — ексеместану. Результати рандомізованого контрольованого дослідження результатів лікування ексеместаном за участю понад 4700 пацієнток показали, що перехід на ексеместан після 2–3 років терапії тамоксифеном у більшості пацієнток мінімізує ризик не тільки рецидиву, а також і побічних ефектів [3]. Основні переваги при цьому полягають у покращанні загальної виживаності, статистично значущому зниженні ризику рецидиву захворювання, у тому числі віддалених метастазів та розвитку пухлини у контралатеральній залозі [3]: підвищення 3-річної безрецидивної виживаності на 4,7% (у групі ексеместану — 91,5%, тамоксифену — 86,8%). При цьому необхідно зазначити, що на час публікації 90% пацієнток завершили 5-річний період лікування. Віддалені рецидиви розподілили наступним чином: у групі ексеместану — 150/2352 (6,4%), тамоксифену — 208/2372 (8,8%) [4]. Оскільки згідно з попереднім аналізом встановлено більшу частоту розвитку остеопорозу та патологічних переломів кісток у групі ексеместану (остеопороз розвинувся у групі ексеместану у 175 (8,3%) випадків та у групі тамоксифену — у 145 (6,9%) пацієнток (NS, $p = 0,08$), відповідно патологічні переломи у групі ексеместану — у 91 (3,9%) пацієнтки та тамоксифену — 68 (2,9%), (NS, $p = 0,06$), для з'ясування впливу ексеместану на розвиток остеопорозу та розробки, у разі необхідності, додаткового лікувального впливу, проведено додаткове 2-річне рандомізоване контрольоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю 147 жінок у постменопаузальний період без попереднього лікування тамоксифеном з низьким ризиком

рецидиву [4, 5]. У ході даного дослідження встановлено, що у жодної пацієнтки з нормальною мінеральною щільністю кісток після 2 років лікування ексеместаном не розвинувся остеопороз, кількість патологічних переломів практично однакова у групах порівняння [6]. Таким чином, отримані вагомі докази щодо відсутності додаткового негативного впливу тривалого лікування ексеместаном на особливості демінералізації кісток у жінок у постменопаузальний період, що не потребує призначення бісфосфонатів та підвищення вартості лікування.

ВИСНОВКИ

При визначенні найбільш сприятливої схеми гормональної терапії при раку молочної залози необхідно враховувати як клінічні, так і фармакоеконімічні показники. Сьогодні у ад'ювантній терапії ексеместан є препаратом вибору після початкового 2–3-річного лікування тамоксифеном.

ЛІТЕРАТУРА

1. Федоренко ЗП, Гулак ЛО, Горох ЄЛ та ін. Бюлетень Національного канцер-реєстру України 2007. 120 с.
2. Andre F, Slimane K, Bachelot T, et al. Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period. J Clin Oncol 2004; 22 (16): 3302–8.
3. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two. N Engl J Med 2004; 350 (11): 1081–92.
4. Coombes RC, et al. The Intergroup Exemestane Study (IES). Breast Cancer Res Treat 2004; 88 (Suppl 1): S7.
5. Coleman RE, Banks LM, Hall E, et al. Intergroup Exemestane Study (IES). Breast Cancer Res Treat 2004; 88 (Suppl 1): S35.
6. Lonning PE, Geisler J, Krag LE, et al. Effects of exemestane administered. J Clin Oncol 2005; 23 (22): 5126–37.

PHARMACO-ECONOMICAL ASPECTS OF HORMONE THERAPY OF BREAST CANCER PATIENTS. EFFECT ON FORMATION OF CLINICAL PRACTICE

O.O. Lytvynenko, O.M. Lishchychyna

Summary. Peculiarities of breast cancer among women of Ukraine are presented. Findings on comparative cost analysis of different methods of hormone therapy of breast cancer are given. Demonstrative data in favor of prolonged therapy with exemestane after 2–3 years initial therapy with tamoxifen are presented.

Key Words: breast cancer, hormone therapy, pharmaco-economical aspects.