

# ЗАСІДАННЯ ГРУПИ ЕКСПЕРТІВ З ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

19 вересня 2014 року в Державному експертному центрі МОЗ України у Києві відбулася Нарада експертів з питань діагностики, профілактики та лікування хворих на рак передміхурової залози.

У заході взяли участь близько 20 провідних урологів та онкологів, які займаються проблемами діагностики та лікування раку передміхурової залози (РПЗ). Голоували на засіданні головний позаштатний уролог МОЗ України, завідувач відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку професор Е.О. Стаховський, директор Інституту урології Національної академії медичних наук України професор С.О. Возіанов та завідувач кафедри урології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця професор С.П. Пасечніков.

Як підкреслив у своїй доповіді професор Е.О. Стаховський, важливість завдання адекватної діагностики та лікування РПЗ важко переоцінити для будь-якого суспільства, враховуючи, що у більшості країн він займає 2–3-тє місце за смертністю чоловіків у структурі злоякісних новоутворень та 6-тє — серед найвагоміших причин смерті чоловіків загалом. Заданими Міжнародної агенції з вивчення раку (International Agency for Research on Cancer — IARC), в 2008 р. зареєстровано 899 тис. нових випадків захворювання та 258 тис. смертей. Якщо така тенденція буде зберігатися, то в 2030 р. виявлятимуть близько 1,7 млн нових випадків та 499 тис. смертей від РПЗ.

Щодо ситуації в Україні, то згідно з даними Національного канцер-реєстру, за останні 10 років захворюваність на РПЗ підвищилася на 30%, що зумовлено не тільки біологічними особливостями пухлини в популяції, а й поліпшенням діагностики (запровадження скринінгу за допомогою простатспецифічного антигену — ПСА): якщо у 2004 р. вперше було виявлено 5986 випадків, то в 2012 р. — 8000. Такий приріст отримано перш за все за рахунок збільшення частки пацієнтів віком від 40 до 60 років (приріст за останній рік становить 58%) та старших за 80 років. Зазначена тенденція свідчить про активніше виявлення РПЗ, особливо в групі молодших чоловіків. Проте рівень виявлення захворювання на початковій стадії (I–II стадія) залишається низьким і становить 43,2% (у 2013 р.) порівняно з 80–85% у розвинутих країнах. Водночас низький рівень надання спеціалізованого лікування призводить до високої смертності та низької

5-річної виживаності (при I–II стадії — 66,8%, при III — 41,3%, при IV — 13,8%), тоді як світовий показник при локалізованому РПЗ становить близько 100%, при метастатичному — 28,8%. Щороку близько 18% хворих помирають із вперше встановленим діагнозом РПЗ.

З огляду на незадовільні результати лікування, викладені вище, МОЗ України у 2014 р. створено та затверджено клінічні настанови та уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги при РПЗ на засадах доказової медицини, які спрямовані на покращення діагностики та лікування цього захворювання (Наказ МОЗ України від 02.04.2014 р. № 235 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при раку передміхурової залози»). Мабуть, це перший протокол з уроонкології, максимально наближений до сучасних підходів доказової медицини щодо РПЗ.

У доповіді директор Департаменту стандартизації медичних послуг О.М. Ліщишина детально висвітлила сучасні підходи до створення такого типу документів, вказала на їх особливості залежно від рівня надання допомоги та підкреслила, що всі вони наразі базуються на засадах доказової медицини. Основою для підходів є дані багатоцентрових плацебо-контрольованих досліджень, реалізованих провідними фармацевтичними компаніями для доведення ефективності новостворених препаратів. Саме їх результати використовують при формуванні стандартів медичної допомоги (критеріїв якості), в яких детально вказано, що саме слід робити лікарю. Більш докладною інструкцією є уніфікований клінічний протокол медичної допомоги з цього захворювання, який деталізує практичні аспекти реалізації стандарту. У ньому перш за все чітко зазначено, що саме потрібно робити на певному етапі надання медичної допомоги та у певному закладі. Крім того, описано ресурсне забезпечення виконання протоколу та індикатори якості медичної допомоги.

Для розробки подібного документа формується мультидисциплінарна робоча група, до якої входять представники

різних напрямів та організацій, що мають стосунок до означеної проблеми. Причому, до створення протоколу медичної допомоги при РПЗ було залучено більше 30 спеціалістів. Ознайомитися з ним (як і з іншими подібними документами) можна на офіційному сайті Державного експертного центру МОЗ України у розділі «Реєстр медико-технологічних документів». Водночас наголошено, що кінцевим етапом запровадження протоколу має бути розробка локальних протоколів із клінічними маршрутами пацієнта. Їх слід застосовувати, враховуючи специфіку конкретної області, необхідно визначати послідовність і місце поетапного обстеження та лікування пацієнта з таким захворюванням відповідно до місцевих особливостей.

Роль агоністів рилізінг-фактора лютеїнізуючого гормону (РФЛГ) гіпофіза (так звана медикаментозна кастрація) висвітлено у доповіді кандидата медичних наук Ю.В. Вітрука (Національний інститут раку). Доповідач підкреслив, що у чоловічому організмі 90–95% тестостерону має яєчкове походження, тобто направляється у кров клітинами Лейдіга. Решта (5–10%) утворюються з андрогенів, які синтезуються корою надниркової залози. Андрогени стимулюють ріст передміхурової залози в ранньому онтогенезі та здійснюють стимулювальний вплив протягом життя, а також підтримують проліферацію та зовнішню секреторну функцію епітелію передміхурової залози та гальмують апоптоз. У 1966 р. за відкриття гормонозалежності РПЗ Чарлз Гугінс (Charles Huggins) з колегами отримали Нобелівську премію.

Впровадження гормонотерапії (ГТ) при РПЗ стало реальним переворотом у лікуванні. Проведено десятки багатоцентрових клінічних досліджень, результати яких показали значний позитивний ефект при використанні андрогенної депривації при лікуванні РПЗ.

Наразі позитивну відповідь на ГТ відмічено у 60–80% хворих, які первинно лікувалися від РПЗ. Відповідно до сучасних протоколів лікування РПЗ існують чіткі показання та протипоказання до використання андрогенної депривації, які були детально проаналізовані в доповіді. Однак доповідач зауважив, що застосування цього методу недовільно як самостійно, так і в поєднанні



з хірургічним, променевим лікуванням чи спостереженням при локалізованих формах РПЗ, а також у пацієнтів із місцево-поширеним РПЗ низького ризику.

Показанням до застосування андрогенної депривації є:

- поєднання з променевою терапією у пацієнтів з місцево-поширеним РПЗ проміжного ризику (сТ2b, Глісон 7, ПСА 10,1–20 нг/мл) — тривалістю 4–6 міс;
- поєднання з променевою терапією у пацієнтів з місцево-поширеним РПЗ високого ризику (сТ2c або Глісон 8–10, або ПСА >20 нг/мл) — тривалістю 24–36 міс;
- в ад'ювантному режимі у пацієнтів з множинними метастазами в регіонарні лімфовузли після радикального лікування чи у пацієнтів з високим ризиком виникнення віддалених метастазів (Глісон  $\geq 8$ , час подвоєння ПСА <12 міс);
- в ад'ювантному режимі при біохімічному рецидиві у пацієнтів з високим ризиком виникнення віддалених метастазів (Глісон  $\geq 8$ , час подвоєння ПСА <12 міс);
- метастатичний РПЗ (рекомендовано застосування антиандрогенів в усіх пацієнтів за 2–7 днів до призначення агоністів РФЛГ).

На жаль, вищезазначені показання та протипоказання не завжди беруться до уваги на практиці.

Учасники наради підкреслили, що наразі реальною альтернативою орхідектомії

є використання агоністів РФЛГ гіпофіза (так звана медикаментозна кастрація). Порівняльному аналізу переваг та недоліків орхідектомії та медикаментозної кастрації була присвячена доповідь професора С.П. Пасечнікова та доцента М.В. Криштопи. Незважаючи на вже тривале використання ГТ у практиці, досі залишаються нез'ясованими багато питань: застосовувати хірургічну чи медикаментозну кастрацію, монотерапію чи комбіновану блокаду андрогенів, у вигляді ранньої чи відстроченої ендокринної терапії, безперервної чи інтермітуючої терапії тощо?

Доповідачі зазначили, що досі існує низка широко розповсюджених серед лікарів міфів щодо орхідектомії. Їх розвінчання було присвячено велику частину доповіді.

Приміром, за останні 15–20 років у більшості розвинених країн частота виконання радикальної простатектомії невинно зростає, а орхідектомії — знижується. Це пов'язано з тим, що РПЗ все частіше діагностують на початкових стадіях, а альтернативою орхідектомії наразі є ГТ, яка теж набуває популярності. Наголошено, що з погляду економічної ефективності хірургічна кастрація є дешевшою процедурою порівняно з медикаментозною, однак вона призводить до глибокого та незворотного пригнічення вироблення тестостерону, що обмежує її використання. Також продемонстровано, що думка про переважний вибір орхідектомії самими пацієнтами не відповідає дійсності — серед хворих, яким було запропоновано вибрати між орхідектомією та ГТ, 78% обрали ГТ.

Додатковим підтвердженням переваг ГТ є те, що якість життя пацієнтів під час застосування обох методів приблизно однакова, але після 3 міс хворі, які отримують ГТ, вказували на поступове поліпшення якості життя, а особи, яким проведено орхідектомію, навпаки, з цього періоду відзначали поступове його погіршення.

Важливим моментом є побічні ефекти ГТ, такі як сексуальна дисфункція, ожиріння, остеопороз, серцево-судинні ускладнення та косметичний дефект (при кастрації). Приміром, результати популяційних досліджень за участю 22 816 чоловіків із вперше виявленим РПЗ показали, що у пацієнтів, які отримували ГТ протягом >1 року, ризик виникнення серйозних серцево-судинних захворювань на 20% вищий порівняно з чоловіками, які не отримували ГТ. Важливо, що при цьому всі небажані прояви при кастрації є незворотними. Те саме стосується й остеопорозу та безпосередньо пов'язаних з ним переломів кісток, ризик яких після кастрації підвищується на 21%, а переломів стегна — на 76%.

У цьому аспекті однією з найважливіших переваг використання РФЛГ перед кастрацією є можливість перерви у терапії чи її припинення. У 2009 р. Європейська асоціація урологів (European Association of Urology) визнала інтермітуючу ГТ стандартним методом лікування хворих на РПЗ. Цей висновок ґрунтується на результатах багатьох великих досліджень, проаналізованих на той момент. Виявилось, що ефективність цих двох методів однакова, але інтермітуюча ГТ на період



відміни препарату дозволяє відновлювати рівень тестостерону, позбавляючи пацієнтів від побічних ефектів лікування і знижуючи ризик розвитку остеопорозу, серцево-судинних захворювань та діабету. Якість життя хворих, які отримують інтермітуючу ГТ, також вища порівняно з тими, у кого застосовують безперервну ГТ. Важливим є те, що інтермітуюча ГТ не поступається за онкологічними результатами кастрації чи постійній ГТ. Окрім того, є дані, що інтермітуюча ГТ збільшує час до розвитку гормонорезистентності (яка рано чи пізно розвивається практично у всіх хворих), притому, безперечно, є дешевшою, що для населення України має велике практичне значення.

Однак інтермітуючу ГТ слід призначати за певними правилами, дотримання яких і дозволяє одержати зазначені переваги без шкоди для пацієнта:

- початковий курс лікування має тривати не менше 6–9 міс;
- припинення лікування можливе при чіткому зниженні рівня ПСА <4 нг/мл у пацієнтів із метастатичним РПЗ або 0,5 нг/мл — у хворих із рецидивом;
- повторне лікування необхідно починати при клінічному прогресуванні захворювання або підвищенні ПСА (як правило, >4 нг/мл у пацієнтів без метастазів та 10–15 нг/мл — у хворих із метастазами) і продовжувати 6–9 міс до досягнення відповідного зниження рівня ПСА;
- контроль рівня ПСА необхідно проводити кожні 3–6 міс у тій самій лабораторії.

Велику увагу приділяють критеріям вибору оптимального представника серед агоністів РФЛГ, адже загальні характеристики існуючих агоністів приблизно однакові, що часто асоціюється з їх зівставною ефективністю. Водночас принциповим моментом при визначенні ефективності медикаментозної ГТ РПЗ є адекватне пригнічення виділення тестостерону. Докази клінічної значущості останнього твердження були неодноразово продемонстровані в дослідженнях. Так, виживаність була значно вищою у групі пацієнтів, у яких на фоні медикаментозної ГТ досягали зниження рівня тестостерону <20 нг/дл тривалістю 106 міс, тоді як у пацієнтів із рівнем тестостерону 20–50 нг/дл цей показник становив 90 міс, а в групі пацієнтів із рівнем тестостерону >50 нг/дл — 72 міс ( $p=0,0207$ ). Тому, якщо брати за основу рівень тестостерону <20 нг/дл, який, за сучасними даними, дозволяє краще контролювати ріст пухлини, то частота недостатньої супресії його вироблення становить до 40% при використанні традиційних агоністів РФЛГ, але деякі більш сучасні препарати забезпечують зниження цього показника до 2–12%.

Таким чином, зроблено висновок, що агоністи РФЛГ, які забезпечують

адекватний контроль рівня тестостерону, мають еквівалентні з орхідектомією результати онкологічної ефективності лікування, при цьому їх можна відмінити в будь-який час та використовувати для інтермітуючої ГТ, уникаючи психологічних та фізичних незручностей, пов'язаних із орхідектомією. Остання залишається стандартом ГТ з погляду супресії рівня тестостерону, але не є єдиним чи оптимальним методом ГТ РПЗ.

Продовженням теми вибору оптимального препарату для ГТ була доповідь щодо фармакоекономічних особливостей застосування агоністів гонадотропін-релізинг гормону при РПЗ (професор А.Б. Зіменковський, кандидат фармацевтичних наук М.М. Заяць). Автори дещо з іншого боку розглянули економічні аспекти ГТ та показали, що при використанні агоністів РФЛГ при РПЗ слід брати до уваги не тільки власне вартість препарату, а й такі показники, як досягнення оптимального рівня тестостерону та стабільність його підтримання протягом курсу лікування, а також використання додаткових препаратів для лікування зазначених побічних ефектів. Об'єднати ці показники з обчисленням узагальнюючого коефіцієнта можна за допомогою спеціального фармакоекономічного аналізу. На засіданні були представлені вперше проведені в Україні дослідження фармакоекономічного аналізу в галузі урології, які стосувалися використання агоністів РФЛГ при РПЗ. Для врахування впливу не тільки вартості препарату, а й наведених вище показників, введено спеціальні одиниці ефективності щодо кожного з них, які являли собою коефіцієнт, що обчислювався на основі ретельного аналізу літератури щодо частоти появи того чи іншого явища. Приміром, якщо досягнення оптимального рівня тестостерону <20 нг/дл відзначено у 87% пацієнтів, які приймають цей препарат, то відповідний коефіцієнт для нього становив 0,87. Відповідне обчислення цих коефіцієнтів з урахуванням вартості кожного з препаратів дало узагальнюючий результат, який виражали у гривнях, і його можна було назвати вартістю одного ефективно пролікованого пацієнта певним агоністом РФЛГ. Представлене дослідження показало значну економічну перевагу застосування сучасного агоніста РФЛГ перед Елігардом. Загальна економія коштів при застосуванні Елігарду становить від 50,97 до 1062 грн./міс на одного пацієнта залежно від форми випуску та кратності його застосування; при цьому найбільш економічно обґрунтованим є використання 6-місячної форми Елігарду за рахунок запровадження спеціальної форми доставки препарату.

У дискусії після закінчення доповіді учасники зібрання акцентували увагу на інших актуальних проблемах РПЗ. Так, відзначено незадовільну ситуацію з радикальним оперативним лікуванням РПЗ —

радикальною простатектомією, частота якої не перевищує в Україні 2,3% від усіх операцій при РПЗ. Операція хоча й технічно складна, але відносно дешева та у розвинутих країнах є стандартним лікуванням РПЗ на ранніх стадіях, яке дозволяє повністю подолати захворювання без подальшого лікування.

Іншим важливим недоліком є виконання операції орхідектомії (кастрації) в тих випадках, коли вона не показана. Перш за все, це стосується хворих із локалізованими стадіями РПЗ та частини пацієнтів із розповсюдженим пухлинним порцесом. Крім того, орхідектомія пов'язана з розвитком сексуальної дисфункції у більшості пацієнтів та іншими ускладненнями.

Зазначено також, що пацієнт повинен мати вибір варіанта ГТ — оперативна чи медикаментозна кастрація. На жаль, в теперішніх економічних умовах вартість тривалого лікування РФЛГ у деяких випадках слугує причиною вибору саме кастрації як набагато дешевшого методу лікування. Тому держава має дати шанс тим пацієнтам, які через фінансові причини не можуть собі дозволити ГТ і вибирають кастрацію.

За результатами наради прийнято рішення клопотати перед МОЗ України про включення агоністів РФЛГ у номенклатуру «Загальнодержавної програми боротьби з онкологічними захворюваннями» для лікування хворих на РПЗ.

Також прийнято резолюцію, в якій висвітлено головні проблеми діагностики та лікування РПЗ в Україні. Учасники засідання групи експертів вважають за доцільне:

- суворо дотримуватися стандартів діагностики РПЗ з метою покращення його раннього виявлення;
- звернути увагу урологів та онкологів на незадовільно низький відсоток виконання радикальної простатектомії при лікуванні локалізованих форм РПЗ, а також на суворе дотримання показань до виконання орхідектомії у пацієнтів із РПЗ;
- покращити результати лікування РПЗ шляхом впровадження стандартів, а також координації з провідними центрами України, що володіють методикою радикальної простатектомії, для навчання і спільної роботи;
- розширити номенклатуру «Загальнодержавної програми боротьби з онкологічними захворюваннями» МОЗ України для лікування хворих на РПЗ. Додати до номенклатури найбільш оптимальні з погляду ефективності та фармакоекономіки агоністи РФЛГ.

*Огляд підготував проф. В.І. Зайцев, завідувач кафедри хірургії та урології Буковинського державного медичного університету, Чернівці, Україна*