

ВОЗМОЖНОСТИ ОВАРИАЛЬНОЙ СУПРЕССИИ

В ЛЕЧЕНИИ ГОРМОНОЗАВИСИМОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Овариальная супрессия (ОС) является эффективным способом терапии гормоночувствительного рака молочной железы. Исторически для достижения овариальной абляции использовались овариэктомия и облучение яичников. Сегодня аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРГ) во многом вытеснили хирургический и радиологический подходы из-за меньшего числа побочных эффектов, меньшей вероятности постоянной аменореи и возможности сохранения фертильности. Аналоги ГРГ гозерелин, бусерелин, лейпрорелин являются равноэффективными. Применение бусерелина экономически целесообразно.

Ключевые слова: рак молочной железы, гормональная терапия, овариальная супрессия, овариальная абляция, овариэктомия, аналог гонадотропин-рилизинг-гормона, бусерелин.

I.A. KOROLEVA, MD, Prof., M.V. KOPP, MD, Prof.

Medical University Reaviz, Samara

POSSIBILITIES OF OVARIAL SUPPRESSION IN HORMONE-DEPENDENT MAMMARY GLAND CANCER

Ovarian suppression (OS) is an effective therapy in hormone-sensitive breast cancer. Oophorectomy and ovarian irradiation have historically been used to achieve the goal of ovarian ablation. Luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) analogues have largely supplanted surgical and radiation-based approaches because of less side effects and a lower likelihood of permanent amenorrhea, with the potential for restoration of fertility. LHRH analogues goserelin, buserelin, leuporelin are equally effective. Buserelin is economically attractive.

Keywords: metastatic breast cancer, hormone therapy, ovarian suppression, ovarian ablation, oophorectomy, irradiation of ovaries, LHRH analogue, buserelin.

Рак молочной железы (РМЖ) – глобальная проблема современной онкологии. Несомненно, РМЖ является социально значимой болезнью мирового масштаба. 40% пациенток с РМЖ – женщины трудоспособного возраста, которые ведут активный образ жизни. В отличие от многих солидных опухолей, развивающихся преимущественно после 60 лет, РМЖ наиболее часто выявляется в возрасте 45–59 лет [1]. РМЖ продолжает занимать первое место в структуре причин онкологической смертности женщин – почти 17% в 2014 г. (22 445 погибших) [2]. Одновременно заболеваемость РМЖ в популяции за 10 лет – с 2004 по 2014 г. – выросла почти на 30%: с 64 до 83 женщин на 100 тыс. населения [2]. Несомненны успехи ранней диагностики РМЖ. Доля РМЖ, выявленного на ранних стадиях, заметно возросла, составив в 2014 г. 68% [1].

Гормонотерапия является, по сути, первой таргетной терапией РМЖ, которая применяется как на ранних стадиях, так и при диссеминированных формах РМЖ. В настоящее время произошел ренессанс эндокринотерапии гормоночувствительного метастатического РМЖ. У больных с гормоночувствительным РМЖ при прогрессировании заболевания удается добиться лечебного эффекта при последовательном применении нескольких режимов эндокринной терапии [3]. Гормонотерапия является эффективным методом лечения гормоночувствительного метастатического РМЖ даже при наличии висцеральных метастазов при отсутствии висцерального криза и без выявленной резистент-

ности к гормонотерапии [4]. Переход к химиотерапии оправдан только при агрессивном течении заболевания с поражением висцеральных органов (висцеральном кризе) и выявлении резистентности к эндокринотерапии. Цель гормонотерапии – уменьшить стимулирующее влияние эстрогенов на гормоночувствительный РМЖ. Для достижения этой цели необходимо либо снизить концентрацию эстрогенов в крови больной, либо заблокировать рецепторы эстрогенов (РЭ) в опухоли и/или метастазах.

Уже более 100 лет овариэктомия известна как метод лечения РМЖ. Овариэктомия применялась для лечения метастатического РМЖ до открытия гормональных рецепторов опухоли и была эффективна примерно у 30% пациенток с метастатическим РМЖ без определения гормонального статуса опухоли [5, 6]. С момента открытия рецепторов эстрогенов (РЭ) применение овариальной супрессии (ОС) позволяло добиться лечебного эффекта у 80% больных метастатическим РЭ-позитивным (РЭ+) РМЖ [7, 8]. Позднее для ОС использовалось также облучение яичников. До наступления менопаузы яичники являются основным источником эстрогенов в организме женщины, гораздо меньшая часть эстрогенов производится путем ароматизации андрогенов в жировой ткани. Медикаментозная ОС достигается путем введения аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (ГРГ). ГРГ – главное связующее звено между корой головного мозга и гипофизом в регуляции функции половых желез. При постоянном применении аналога ГРГ происходит

снижение выделения гипофизом лютеинизирующего гормона (ЛГ), что ведет к снижению концентрации эстрадиола в сыворотке крови у женщин до постменопаузального уровня. Этот метод в значительной степени вытеснил хирургическую кастрацию и облучение яичников прежде всего из-за потенциальной возможности восстановления функции яичников и детородной функции. Под термином «овариальная супрессия» (ОС) обычно понимают достижение подавления функции яичников одним из трех методов: хирургическим, лучевым, лекарственным. Кроме того, используют термин «овариальная абляция», который обычно подразумевает хирургическую кастрацию или облучение, подчеркивая тем самым необратимость воздействия.

Хирургическая овариэктомия является самым надежным и быстрым методом снижения циркулирующих эстрогенов до постменопаузального уровня, эффективность метода достигает практически 100%. Недостатком метода является необходимость госпитализации. Несомненно остается риск осложнений как самого хирургического вмешательства, так и анестезиологического пособия. В настоящее время овариэктомия обычно выполняется из лапароскопического доступа, и риск осложнений минимальный [9]. Овариэктомия вызывает преждевременный климакс у пациенток, который сопровождается не только тягостными симптомами (приливы, эмоциональная нестабильность и др.), но и такими осложнениями, как остеопороз и повышенный риск развития ишемической болезни сердца [10]. Метод хирургической кастрации является ведущим методом достижения ОС при метастатическом РЭ+ РМЖ в странах, где по экономическим причинам невозможно обеспечить больным лекарственную ОС. Представляется целесообразным обсуждать с больной метастатическим РМЖ возможность хирургической кастрации как наиболее эффективного метода достижения ОС, особенно при отсутствии у пациентки висцеральных метастазов, а следовательно, возможности проведения нескольких линий гормонотерапии препаратами, требующих ОС. Существует еще один важный аспект, который делает овариэктомию методом выбора ОС у ряда пациенток. Метастатическое поражение яичников при РМЖ встречается нередко. Такое поражение (метастаз Крукенберга) обнаруживают в 10–20% аутопсий и в 30% хирургически удаленных придатков матки у больных РМЖ. Около 7% односторонних опухолей яичников и 10% двусторонних опухолей яичников, обнаруженных во время хирургического вмешательства, являются метастатическими [11–14]. Из вышесказанного следует, что у больных РЭ+ метастатическим РМЖ при наличии объемного образования яичника и необходимости ОС целесообразно выполнение овариэктомии. Другой вывод из вышесказанного: у больных РЭ+ метастатическим РМЖ при выполнении удаления матки по неонкологическим показаниям (например, по поводу фибромиомы) целесообразно выполнение овариэктомии.

Лучевая терапия была впервые описана как средство для лечения РМЖ в качестве адъювантной терапии более 70 лет назад [15]. Облучение яичников было очень привлекательным для онкологов простотой исполнения и

возможностью проводить лучевое воздействие амбулаторно. К сожалению, эффективность лучевого воздействия не достигает 100%, наступление ОС зависит не только от дозы, но и от возраста пациентки. Проведение стандартного лучевого воздействия на яичники не всегда приводит к снижению циркулирующих эстрогенов до постменопаузального уровня. Исследования показали, что менструальный цикл возобновился у 13% женщин после облучения яичников [16], а в группе молодых женщин менструальный цикл восстановился у 35% больных [17]. Облучение яичников с целью ОС используется реже, чем другие методы. В настоящее время возможно конформное облучение яичников, позволяющее наиболее точно обеспечить нахождение яичников в поле облучения и, следовательно, добиться адекватной ОС [18].

Основным преимуществом аналогов ГРГ является их потенциально обратимое действие. Прекращение введения препарата приводит к восстановлению функции яичников и, следовательно, уменьшению нежелательных последствий преждевременной менопаузы

Лекарственная ОС достигается путем введения аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (аналоги ГРГ, аналоги ЛГРГ, аналоги LHRH). Кроме этого, ОС может наступить как следствие системной цитотоксической химиотерапии. Гипоталамус выделяет ГРГ, который стимулирует высвобождение гипофизарных гонадотропинов (лютеинизирующий [ЛГ] и фолликулостимулирующий [ФСГ]), которые, в свою очередь, стимулируют выработку эстрогенов яичниками. Синтетические аналоги ГРГ имеют более высокую аффинность к рецепторам ГРГ в гипофизе и более устойчивы, чем эндогенный ГРГ. При длительном воздействии аналогов ГРГ на рецепторы ГРГ гипофиза происходит интернализация рецепторов, приводящая к рефрактерности клеток гипофиза к воздействию эндогенного ГРГ. Аналоги ГРГ вызывают первоначальный всплеск гонадотропинов и уровень эстрогена, который может вызвать «опухолевую вспышку» [19] с последующим снижением циркулирующих эстрогенов до уровня в постменопаузе в течение 2–3 недель непрерывного использования [20]. На территории Российской Федерации для лечения РМЖ используются следующие аналоги ГРГ: гозерелин, бусерелин, лейпрорелин. При сохранной функции яичников в качестве лекарственного метода ее выключения могут быть назначены аналоги ГРГ: гозерелин 3,6 мг в/м 1 раз в 28 дней, бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 4 недели, лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней. Основным преимуществом является их потенциально обратимое действие. Прекращение введения препарата приводит к восстановлению функции яичников и, следовательно, уменьшению нежелательных последствий преждевременной менопаузы. Обратимость действия представляет интерес для пациенток, желающих сохранить фертильность. Важно отметить, что, несмотря на возобновление менструального цикла при отмене аналогов ГРГ, фертильность может не восстановиться [21]. Основное

преимущество аналогов ГРГ одновременно является и его главным недостатком, т. к. при прекращении терапии и восстановлении функции яичников может быть потеря достигнутый противоопухолевый ответ. Есть также теоретический риск стимулирования скрытого роста опухоли в результате быстрого роста уровня эстрогена после отмены препарата. Ряд авторов указывают на необходимость мониторингирования уровня эстрадиола на фоне лекарственной ОС аналогами ГРГ, поскольку имеются наблюдения, когда у больных после снижения уровня эстрадиола до менопаузального уровня на фоне терапии аналогами ГРГ и ингибиторами ароматазы через несколько месяцев уровень эстрадиола возвращался к нормальному [22]. Опубликованы несколько наблюдений наступления беременности на фоне терапии аналогом ГРГ и ингибитором ароматазы [23, 24]. Авторы рекомендуют больным РМЖ, получающим аналоги ГРГ, дополнительно пользоваться барьерными методами контрацепции.

Химиотерапия при РМЖ может приводить к ОС, наступление аменореи непредсказуемо у конкретной пациентки. Токсическое воздействие цитостатиков на яичники зависит от дозы препарата и возраста пациентки. Аменорея наиболее часто связана с воздействием алкилирующих препаратов. В среднем у 40% женщин в возрасте до 40 лет и 90% женщин старше 40 лет наступает необратимая менопауза после цитотоксической химиотерапии по поводу РМЖ [25]. Следует помнить, что после наступления аменореи на фоне химиотерапии через некоторое время функция яичников может восстановиться. Это особенно важно при назначении ингибиторов ароматазы. У молодых больных при сохраненной менструальной функции на момент начала химиотерапии аменорея не является достаточным признаком достижения менопаузы, и для назначения препаратов, разрешенных к применению только у больных в менопаузе, необходима ОС либо регулярное определение уровней ФСГ, ЛГ и эстрадиола [20].

В настоящее время все три метода вошли в Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы RUSSCO. У молодых женщин, не завершивших репродуктивную функцию, следует отдать предпочтение аналогам ГРГ, подавляющим функцию яичников обратимо [26].

В результате проведенного метаанализа 4 исследований (n = 506) было показано, что комбинация тамоксифена и аналога ГРГ превосходит монотерапию аналогом ГРГ. Было продемонстрировано значимое преимущество в общей выживаемости (отношение рисков [OR] = 0,78 p = 0,02), выживаемости без прогрессирования (OR = 0,70 p = 0,0003), частота объективного ответа в группе комбинированной терапии составила 39% против 30% (p = 0,03) [27].

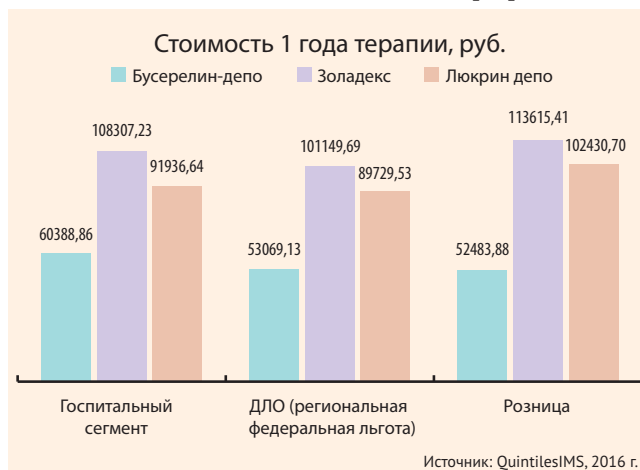
В целом сочетание аналога ГРГ и тамоксифена эффективнее одной ОС и монотерапии тамоксифеном в пременопаузе у больных метастатическим РМЖ. Комбинация аналога ГРГ и тамоксифена может быть использована для терапии первой линии метастатического РМЖ. Назначение ОС является обязательным условием для применения ингибиторов ароматазы и антагониста рецепторов эстрогенов фулвестранта.

На территории Российской Федерации для лечения РМЖ используются следующие равноэффективные аналоги ГРГ: гозерелин, бусерелин, лейпрорелин. Активное вещество гозерелина находится в депо-капсуле, которая вводится подкожно в переднюю брюшную стенку шприц-аппликатором, лейпрорелин в виде суспензии вводится внутримышечно или подкожно. В препарате Бусерелин-депо активное вещество бусерелин заключено в микросферы с различным периодом рассасывания, основу которых составляет биоразстворимый сополимер DL молочной и гликолевой кислот. После разведения лиофилизата 0,8%-ным раствором маннита препарат вводится глубоко внутримышечно. После инъекции Бусерелина-депо начинается постепенное высвобождение с поверхности микросфер аналога ГРГ. В дальнейшем микросферы, подвергаясь биodeградации в тканях, медленно высвобождают содержащийся в них аналог ГРГ, длительно поддерживая необходимую для десенсилизации гипофиза концентрацию препарата в крови [28].

Выбор конкретного лекарственного препарата для овариальной супрессии в настоящее время основывается чаще всего на экономической целесообразности. Ранее было проведено фармакоэкономическое исследование применения аналогов ГРГ при раке предстательной железы. Проведенное российское фармакоэкономическое исследование применения различных лекарственных средств группы аналогов ГРГ в лечении гормонозависимого рака предстательной железы выявило преимущество препарата бусерелин (Бусерелин-депо) с позиции анализа «влияния на бюджет», анализа «минимизации затрат» и анализа «затраты – эффективность». Авторы исследования высказали мнение о доминантности Бусерелина-депо среди рассмотренных аналогов ГРГ [29].

Для определения оптимального аналога ГРГ было проведено фармакоэкономическое сравнение препаратов Бусерелин-депо (лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия (флаконы) 3,75 мг), Золадекс (капсулы для подкожного введения пролонгированного действия

Рисунок 1. Стоимость анализируемых препаратов в расчете на 1 пациента в течение 1 года [30]

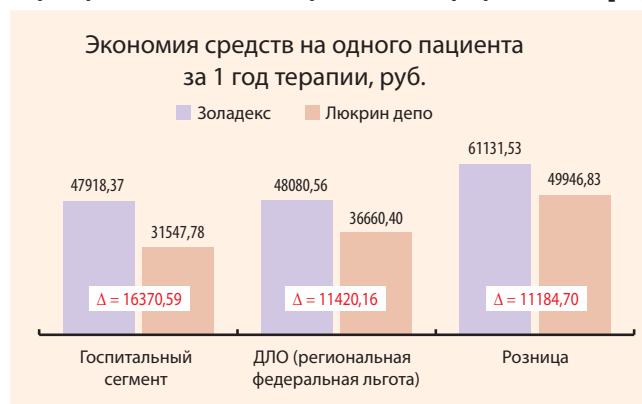


(шприцы) 3,6 мг) и Люкрин депо (порошок для приготовления раствора для инъекций (флаконы) 3,75 мг) с использованием методов анализа затрат и минимизации затрат. Временной горизонт – 1 год. Как показало исследование, при допущении о равенстве клинической эффективности рассматриваемых препаратов Бусерелин-депо оказался предпочтительным по своим фармакоэкономическим показателям: лечение этим лекарственным средством в среднем обходится в 1,95 и 1,71 раза дешевле по сравнению с препаратами Золадекс и Люкрин депо соответственно (рис. 1, 2).

ВЫВОДЫ

1. Овариальная супрессия (ОС) может достигаться следующими методами: билатеральная овариэктомия (необратимое выключение функции яичников), облучение яичников (необратимое выключение функции яичников), лекарственная ОС – назначение аналогов ГРГ (обратимое подавление функции яичников).
2. Лапароскопическая овариэктомия является эффективным и безопасным методом ОС. Овариэктомия приводит к самому быстрому падению уровня эстрогенов до менопаузального уровня.
3. Лекарственная ОС достигается введением аналогов ГРГ. Менопаузальный уровень эстрогенов достигается через

Рисунок 2. Экономия средств при переводе 1 пациента с препаратов Золадекс и Люкрин депо на Бусерелин-депо [30]



2–3 недели после введения аналогов ГРГ. Поскольку на фоне аналогов ГРГ ОС может не наступить, больным следует контролировать уровень ФСГ, ЛГ, эстрадиола. Больные, получающие аналоги ГРГ, должны пользоваться барьерным методом контрацепции.

4. Аналоги ГРГ – гозерелин, бусерелин, лейпрорелин являются равноэффективными для достижения ОС. Бусерелин является предпочтительным с фармакоэкономических позиций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ. 2016. 250 с.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ. 2015. 236 с.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines: breast cancer. Version 2.2016 <https://www.nccn.org>.
4. Cardoso F, Costa A, Norton L et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast*. 2014. 23. 5. 489–502.
5. Ingle JN, Krook JE, Green SJ et al. Randomized trial of bilateral oophorectomy versus tamoxifen in premenopausal women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1986. 4. 178–185.
6. Veronesi U, Pizzocaro G, Rossi A. Oophorectomy for advanced carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet*. 1975. 141. 569–570.
7. Conte CC, Nemoto T, Rosner D et al. Therapeutic oophorectomy in metastatic breast cancer. *Cancer*. 1989. 64. 150–153.
8. Oriana S, Bohm S, Baeli A et al. Clinical response and survival according to estrogen receptor levels after bilateral ovariectomy in advanced breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1989. 15. 39–42.
9. Слетина С.Ю., Комаров И.Г., Комов И.Г. и др. Лапароскопическая овариэктомия в комплексе лечения больных раком молочной железы. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2006. 17. 4. 42–46.
10. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI et al. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 1999. 17. 2365–2370.
11. Petru E, Pickel H, Heydarfadaei M, Lahousen M, Haas J, Schaidt H et al. Nongenital cancers metastatic to ovary. *Gynecol Oncol*. 1992. 44. 83–86.
12. Mazur MT, Hsueh S, Gersell DJ. Metastases to the female genital tract. Analysis of 325 cases. *Cancer*. 1984. 53. 1978–1984.
13. Le Bouedec G, de Latour M, Levrel O et al. Tumeurs de Krukenberg d'origine mammaire. *Press Med*. 1997. 26. 454–458.
14. Arora RS, Patel SM, Sinha V. Nongenital Cancers Metastatic to the Ovary: Our Experience. *GCSMC J Med Sci*. 2015. 4. 2. 102–107.
15. Clarke MJ. Ovarian ablation in breast cancer, 1896 to 1998: milestones along hierarchy of evidence from case report to Cochrane review. *BMJ*. 1998. 317. 1246–1248.
16. Nissen-Meyer R. Ovarian suppression and its supplement by additive hormonal treatment. *INSERM*. 1975. 55. 151–158.
17. Leung SF, Tsao SY, Teo PM et al. Ovarian ablation failures by radiation: a comparison of two dose schedules. *Br J Radiol*. 1991. 64. 537–538.
18. Schlemmer HP. Imaging for new radiotherapy techniques. *Cancer Imaging*. 2010. 10. 73.
19. Limonta P, Montagnani MM, Moretti RM. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert Opin Invest Drugs*. 2001. 10. 709–720.
20. Harvey HA, Lipton A, Max DT et al. Medical castration produced by the GnRH analogue leuprolide to treat metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1985. 3. 1068–1072.
21. Donegal WL. Breast cancer and pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1977. 50. 244–252.
22. Papakonstantinou A, Foukakis T, Rodriguez-Wallberg KA, Bergh J. Is Estradiol Monitoring Necessary in Women Receiving Ovarian Suppression for Breast Cancer? *J Clin Oncol*. 2016. 34. 14. 1573–1579.
23. Engin H, Bilir C, Bilir F. Failure of Ovarian Ablation with Leuprolide Acetate in A Pre-Menopausal Breast Cancer Patient with Metastasis Resulting in Pregnancy: A Case Report. *Sakaryamj*. 2014. 4. 3. 148–151.
24. Jimenez-Gordo AM, de las Heras B, Zamora P et al. Failure of goserelin ovarian ablation in premenopausal women with breast cancer: Two Case Reports. *Gynecologic Oncology* – 2000. 76. 126–127.
25. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 1996. 14. 1718–1729.
26. Стенина М. Б., Владимиров Л. Ю., Жукова Л. Г., Королева И. А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2016. 4, спецвыпуск 2: 97–122.
27. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 343–353.
28. Мишугин С.В., Мордовин А.А., Русаков И.Г. Бусерелин-лонг ФС в лечении распространенного рака предстательной железы. *Онкология Журнал им. П.А. Герцена*. 2015. 3. 24–28.
29. Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Фармакоэкономическое исследование применения препарата Бусерелин-депо в лечении гормонозависимого рака предстательной железы. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2015. 3, 2. 40–43.
30. QuintilesIMS, госпитальный сегмент, ДЛО (Региональная и Федеральная льгота), цены закупки и розничный аудит, 2016 г.