

Эффективность и безопасность адъювантной овариальной супрессии препаратом Бусерелин-депо у женщин в пременопаузе с гормонопозитивным раком молочной железы

Л.К. ОВЧИННИКОВА, А.Д. БЕЛКО

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной онкологический диспансер»: 143900, Россия, Московская обл., г. о. Балашиха, ул. Карбышева, д. 6

Информация об авторах:

Овчинникова Лариса Константиновна – к.м.н., заведующая онкологическим (опухолей молочной железы) отделением №6 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной онкологический диспансер», тел.: +7(916)244-24-73; e-mail: ovchinnikova.lar@gmail.com

Белко Александр Дмитриевич – врач онкологического (опухолей молочной железы) отделения №6 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной онкологический диспансер»

РЕЗЮМЕ

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре заболеваемости у женщин в России. Важным этапом комплексного лечения пациенток с гормонопозитивным ранним РМЖ в пременопаузе является адъювантная эндокринотерапия. У больных гормонопозитивным ранним РМЖ метод лекарственной овариальной супрессии агНРГ вытеснил хирургическую кастрацию и облучение яичников. К настоящему времени в клинической практике используются несколько препаратов, зарегистрированных для применения при РМЖ: гозерелин, бусерелин и трипторелин. Бусерелин-депо является эффективным методом достижения овариальной супрессии. Полученные результаты не отличаются от аналогичных показателей при применении импортных аналогов ЛГРГ.

Ключевые слова: гормонозависимый рак молочной железы, лекарственная овариальная супрессия, Бусерелин-депо

Для цитирования: Овчинникова Л.К., Белко А.Д. Эффективность и безопасность адъювантной овариальной супрессии препаратом Бусерелин-депо у женщин в пременопаузе с гормонопозитивным раком молочной железы. *Медицинский совет.* 2019; 10: 87-91. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-87-91>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy and safety of adjuvant ovarian suppression with Buserelin-depo

IN PREMENOPAUSAL WOMEN WITH HORMONE-POSITIVE BREAST CANCER

Larisa K. OVCHINNIKOVA, Alexander D. BELKO

State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region «Moscow Regional Oncological Dispensary»: 143900, Russia, Moscow Region, Balashikha, Kuibysheva St., 6

Author credentials:

Ovchinnikova Larisa Konstantinovna – Cand. of Sci. (Med.), Head of Oncology (breast tumours) Department No. 6, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region «Moscow Regional Oncological Dispensary»

Belko Alexander Dmitrievich – Physician, Oncology (breast tumours) Department No. 6, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region «Moscow Regional Oncological Dispensary»

ABSTRACT

Breast cancer (BC) ranks first in the morbidity pattern among women in Russia. Adjuvant endocrinotherapy is an important step in the complex treatment of premenopausal patients with hormone-positive early breast cancer. The drug ovarian suppression with GnRH-agonists have supplanted surgical castration and radiation-based treatment of the ovaries in patients with hormone-positive early breast cancer. Today, several drugs authorised for the treatment of breast cancer are used in clinical practice: goserelin, buserelin and triptorelin. Buserelin-depo is an effective method for achieving ovarian suppression. The results obtained do not differ from similar indicators obtained in using imported LHRH analogues.

Keywords: hormone-dependent breast cancer, drug ovarian suppression, Buserelin-depo

For citing: Ovchinnikova L.K., Belko A.D. Efficacy and safety of adjuvant ovarian suppression with Buserelin-depo in premenopausal women with hormone-positive breast cancer. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 10: 87-91. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-87-91>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Рак молочной железы (PMЖ) занимает первое место в структуре заболеваемости у женщин в России и является второй причиной смерти после сердечно-сосудистых заболеваний. Каждый год в мире регистрируют более 1 млн новых случаев PMЖ. По прогнозам ВОЗ, к 2020 г. число заболевших PMЖ превысит 2 млн новых случаев. Пик заболеваемости PMЖ приходится на возрастную промежуток 60–80 лет, однако у 40% женщин PMЖ выявляется в трудоспособном возрасте.

Несмотря на рост заболеваемости, смертность от PMЖ снижается. Это стало возможно благодаря совершенствованию методов ранней диагностики и разработке современных подходов к лечению раннего PMЖ.

В настоящее время определена предиктивная и прогностическая роль экспрессии рецепторов стероидных гормонов. Во многих исследованиях доказано, что при высокой экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона вероятность ответа на гормональную терапию достигает 60% [1].

Важным этапом комплексного лечения пациенток с гормонопозитивным ранним PMЖ в менопаузе является адъювантная эндокринотерапия. Однако выбор гормонального препарата и особенно необходимость овариальной супрессии (ОС) являются трудной задачей для онколога.

У больных гормонопозитивным ранним PMЖ метод лекарственной ОС агНРГ вытеснил хирургическую кастрацию и облучение яичников, прежде всего из-за потенциальной возможности восстановления детородной функции, уменьшения нежелательных последствий преждевременной менопаузы и достоверного улучшения прогноза жизни женщин [2, 3, 5].

Эффективность ОС у женщин моложе 50 лет с гормонопозитивным PMЖ была доказана в более ранних исследованиях [4, 8]. Но после включения химиотерапии ± тамоксифен в стандарт адъювантной терапии у таких пациенток роль дополнительной ОС стала неясной, т. к. применение этих методов, наряду с противоопухолевой эффективностью, ассоциируется с прекращением менструации и часто с выключением функции яичников (ВФЯ) [10]. Два крупных метаанализа 2007 [7] и 2009 гг., включающие 30 исследований и 25 000 пациенток, а также итоговый обзор группы Cancer Care Ontario, не продемонстрировали преимуществ от добавления лекарственной ОС к стандартным методам адъювантной терапии (тамоксифен ± химиотерапия). С учетом этих данных практически все экспертные группы признали прием тамоксифена 5–10 лет оптимальным методом адъювантной эндокринотерапии для женщин в менопаузе с гормонопозитивным PMЖ. Но, по мнению большинства экспертов, проведенные исследования нельзя считать достаточно объективными для окончательных выводов, т. к. использовался разный дизайн, различные лекарственные режимы и критерии оценки менструального статуса, что значительно ограничило интерпретацию полученных результатов.

В 2014 г. были опубликованы результаты двух рандомизированных исследований III фазы TEXT (Tamoxifen and Exemestane Trial) и SOFT (Suppression of Ovarian

Function Trial), оценивающих роль добавления ОС к ингибиторам ароматазы (ИА) или к тамоксифену в адъювантной терапии у пациенток с гормонопозитивным PMЖ и сохраненной овариальной функцией. Комбинированный анализ TEXT и SOFT продемонстрировал абсолютное преимущество в отношении безрецидивной выживаемости, риска рецидива и времени до отдаленных метастазов при добавлении ОС и к тамоксифену, и к ИА. Принимая во внимание полученные результаты и клиническую значимость исследований TEXT и SOFT, на 14-й Международной конференции по PMЖ большинство экспертов проголосовали в пользу добавления ОС к тамоксифену или ИА после проведения адъювантной химиотерапии пациенткам в возрасте моложе 35 лет. [6] Для женщин ≥ 35 лет назначение такой терапии целесообразно при сохранении пременопаузального уровня эстрадиола (E2) после адъювантной химиотерапии. Назначение ИА более предпочтительно в случае наличия неблагоприятных факторов прогноза (метастатическое поражение 4 подмышечных лимфатических узлов или более, G3 или неблагоприятные результаты мультипараметрических молекулярных тестов). Однако у женщин репродуктивного возраста или в период перименопаузы снижение концентрации эстрогенов в крови на фоне ИА приводит к увеличению продукции ФСГ, стимуляции функционирующих яичников и, как следствие, повышению продукции E2 за счет механизма обратной связи [9]. В результате это может привести к восстановлению менструального цикла и нежелательной беременности. Поэтому более надежной тактикой гормонотерапии для таких пациенток оказалось применение ИА в комбинации с аналогами ЛГРГ.

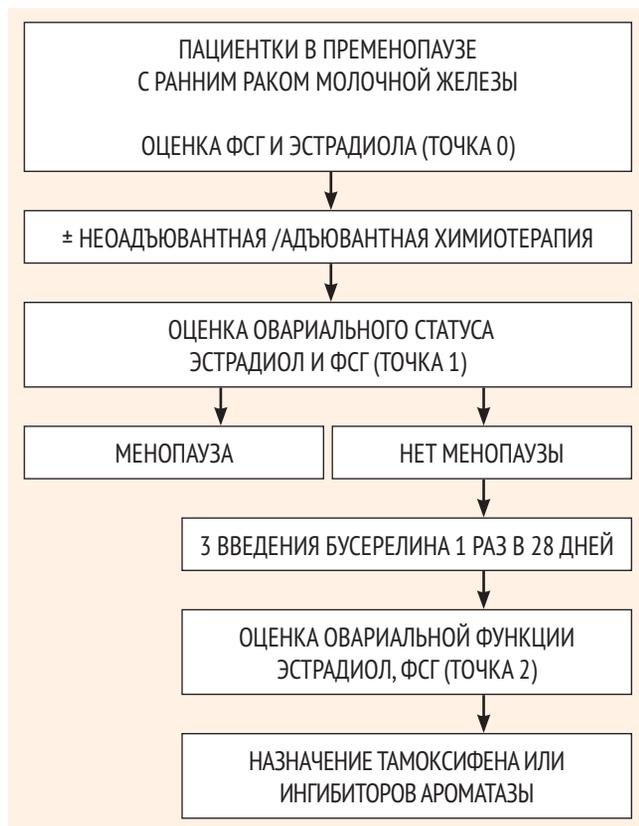
ОВАРИАЛЬНАЯ СУПРЕССИЯ

Лекарственная ОС достигается путем введения аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (аГНРГ) – главного связующего звена между корой головного мозга и гипофизом в регуляции функции половых желез.

Все препараты из этой группы по химической структуре очень близки к истинным рилизинг-гормонам, но при этом почти в 200 раз активнее. К настоящему времени в клинической практике используются несколько препаратов, зарегистрированных для применения при PMЖ: гозерелин, бусерелин и трипторелин.

В норме секреция гормонов гипофиза контролируется гипоталамусом посредством декапептидов, так называемых гонадотропин-рилизинг гормонов. Последние, выделяясь из нейронов гипоталамуса, стимулируют секрецию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона гипофиза (ЛГ). В случае длительного постоянного воздействия аналогами ЛГРГ на рецепторы гипофиза происходит их разрегуляция с потерей чувствительности. При этом наблюдается продолжительное подавление секреции гонадотропных гормонов. Именно на этом основан механизм действия препаратов, относящихся к агонистам рилизинг-гормонов. В нашем исследовании в качестве аналога ЛГРГ применялся Бусерелин-депо.

- **Рисунок.** Дизайн исследования
- **Figure.** Study Design



ХАРАКТЕРИСТИКА БУСЕРЕЛИН-ДЕПО

Препарат Бусерелин-депо заключен в микросферы с различным периодом рассасывания, основу которых представляет биорастворимый сополимер DL молочной и гликолевой кислот. Микросферы в виде водной суспензии вводятся глубоко внутримышечно. После инъекции препарата начинается постепенное высвобождение аналога ЛГРГ, и в течение первых нескольких суток это приводит к стимуляции синтеза гонадотропинов, а затем к блокаде гипофизарно-гонадной оси. В дальнейшем микросферы, подвергаясь биодegradации в тканях, медленно высвобождают содержащийся в них аналог ЛГРГ. Такой процесс высвобождения позволяет длительно поддерживать необходимую для десенситизации гипофиза концентрацию препарата в крови.

С сентября 2016 г. по ноябрь 2017 г. на базе онкологического (опухолей молочной железы) отделения № 6 ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер» проведено исследование по изучению ОС у пациенток с гормоночувствительным раком молочной железы в пременопаузе на фоне аналога ЛГРГ Бусерелин-депо в плане адьювантной гормонотерапии.

Цель исследования:

Доказать эффективность ОС препаратом Бусерелин-депо у женщин с гормоночувствительным РМЖ в пременопаузе.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние препарата Бусерелин-депо на уровень эстрадиола (Е2) и ФСГ у пациенток с исходными пременопаузальными значениями этих маркеров.
2. Оценить возможность достижения ОС после 3 введения препарата Бусерелин-депо.
3. Оценить безопасность и переносимость применения препарата Бусерелин-депо.

Всем пациенткам до начала адьювантной химиотерапии проводилась оценка уровня ФСГ и Е2 (точка 0). После окончания терапии проводился повторный контроль уровня ФСГ и Е2 (точка 1). В последующем пациентки в пременопаузе получали 3 введения аналога ЛГРГ Бусерелин-депо 1 раз в 28 дней с оценкой овариальной функции (ФСГ и Е2 – точка 2) и эндокринотерапию тамоксифеном или ИА (рис.).

В исследование было включено 30 пациенток с диагностированным ранним РМЖ после хирургического лечения и химиотерапии (табл. 1).

- **Таблица 1.** Характеристика пациенток
- **Table 1.** Characteristics of patients

Характеристика пациенток	N = 30
Стадия	
I	8
II	15
III	7
Возрастной диапазон медиана	33–49 лет 42 года
Неоадьювантная химиотерапия	8
Адьювантная химиотерапия	22
Режимы	
4АС	10
4АС, 4 (доцетаксел)	10
4АС, 4 (паклитаксел)	2
4 АС, 12 (паклитаксел) (еженедельно)	3
DP (доцетаксел + карбоплатин)	4
D (доцетаксел)	1
Менструация сохранилась	9
Цитостатическая аменорея	21

Введение Бусерелин-депо проводилось 30 пациенткам, в последующем 2 из них от лечения Бусерелин-депо отказались: 1-я пациентка – после первого введения, 2-я пациентка – после второго введения.

Оценка результатов лечения проводилась в отношении 28 пациенток.

Менопаузальный статус оценивался на этапе до начала и после проведения химиотерапии. Бусерелин-депо назначался в дозе 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней только в случае подтверждения пременопаузального уровня Е2 и ФСГ.

Анализ половых маркеров Е2 и ФСГ оценивался методом иммунохемилюминесцентного анализа с учетом общепринятых референтных значений в точке 0 (до химиотерапии), в точке 1 (до введения Бусерелина-

- **Таблица 2.** Референтные значения
- **Table 2.** Reference values

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), мМЕд/мл	
Регулярный цикл	
Фолликулярная фаза	1,37–9,90
Овуляторная фаза	6,17–17,20
Лютеиновая фаза	1,09–9,20
Постменопауза	19,30–100,60
Эстрадиол (E2), пмоль/л	
Фолликулярная фаза	68–1269
Овуляторная фаза	131–1655
Лютеиновая фаза	91–861
Постменопауза	<73

депо) и в точке 2 (после 3 введений Бусерелина-депо) (табл. 2).

Оценка результатов проводилась с использованием статистической программы StatPlus 2009 Professional 5.8.4.

Применялись параметрические методы описательной статистики: медиана, достоверность (p), Box-plot графики изменения медианы значений ФСГ и E2.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка E2

При анализе полученных результатов установлено, что у большинства пациенток (n = 28) после проведения химиотерапии и 3 введений Бусерелин-депо в режиме 1 раз в 28 дней отмечено снижение уровня E2 (табл. 3).

- **Таблица 3.** Динамика медианы значений E2
- **Table 3.** Median E2 values dynamics

Медианы значений	Точка 0	Точка 1	Точка 2
Эстрадиол (E2), пмоль/л	223,3	100,5	38,8

Несмотря на то, что достоверной разницы между точками 1 и 2 достигнуто не было (p < 0,1), у большинства пациенток значение E2 после 3 введений Бусерелин-депо соответствовало постменопаузальному значению.

Оценка ФСГ

Практически у всех пациенток в исследовании после химиотерапии снижение уровня E2 сопровождалось физиологическим повышением уровня ФСГ (табл. 4).

- **Таблица 4.** Динамика медианы значения ФСГ
- **Table 4.** Median FSH values dynamics

ФСГ, мМЕд/мл	Точка 0	Точка 1	Точка 2
Медиана	7,5	18,2	5,3

Однако введение 3-х инъекций Бусерелин-депо привело к достоверному снижению уровня ФСГ (p < 0,01).

ОБСУЖДЕНИЕ

После 3 введений Бусерелин-депо в исследовании пациенткам было назначено продолжение приема аналогов ЛГРГ либо с тамоксифеном 5–10 лет, либо с ИА 5 лет. Выбор гормонотерапии проводился в соответствии с международными и российскими рекомендациями по адъювантной терапии у пациенток с гормонопозитивным РМЖ в пременопаузе (табл. 5).

- **Таблица 5.** Адъювантная эндокринотерапия
- **Table 5.** Adjuvant endocrinotherapy

Адъювантная эндокринотерапия после исследования	Количество пациенток
Тамоксифен + аналоги ЛГРГ	19
Ингибиторы ароматазы + аналоги ЛГРГ	9

Применение ИА на фоне ОС у пременопаузальных пациенток после проведения химиотерапии в исследовании SOFT позволило добиться 5% абсолютного выигрыша в 5-летней безрецидивной выживаемости, а в группе с промежуточным и высоким риском этот показатель составил от 10% до 15% по сравнению с тамоксифеном ± ОС. Аналогичные результаты были получены и в исследовании TEXT. Результаты исследований SOFT и TEXT послужили основанием для включения этой комбинации практически во все международные рекомендации. Однако многие эксперты считают, что оптимальность супрессии E2 на фоне этой комбинации до конца не изучена. Известно, что в условиях функционирующей гипоталамо-гипофизарно-яичниковой связи у женщин в пременопаузе снижение концентрации эстрогенов в крови приводит к увеличению продукции ФСГ, фолликулярной стимуляции и, как следствие, к повышению продукции E2. Поэтому прием ИА ассоциируется с риском восстановления менструального цикла и даже нежелательной беременности.

В нашем исследовании достижение ОС после 3 введений Бусерелин-депо (медиана E2 – 38,8 пмоль/л) позволило назначить терапию ИА на фоне продолжения приема аналогов ЛГРГ 9 пациенткам (табл. 5). Такой подход может быть более надежной тактикой у женщин в пременопаузе с показаниями для назначения такой терапии.

Важным оказался тот факт, что после 3 введений Бусерелина-депо у большинства женщин отмечено снижение уровня ФСГ, что физиологически приводит к снижению уровня E2 по принципу механизма отрицательной обратной связи. Следует отметить, что после проведения цитостатической химиотерапии в нашем исследовании практически у всех пациенток отмечалось повышение уровня ФСГ.

- **Таблица 6.** Побочные эффекты на фоне терапии Бусерелин-депо
- **Table 6.** Side effects during the course of Buserelin-depo therapy

Побочные эффекты	Пациентки (%)
Приливы	26 (86%)
Слабость	11 (39,3%)
Боли в костях	7 (25%)
Выпадение волос	-
Головные боли	4 (3,6%)

Хотя ценность определения этого маркера у пременопаузальных женщин, получающих адъювантную противоопухолевую лекарственную терапию, недостаточно изучена, в клиническом исследовании ABCSG-12 было продемонстрировано прогностическое значение оценки ФСГ. По результатам этого исследования, уровень ФСГ < 4,87 mIU/ml на фоне адъювантной терапии гозерелином в комбинации с тамоксифеном или ИА ассоциировался с лучшими показателями выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ

Все больные перенесли лечение препаратом Бусерелин-депо без клинически значимых побочных

эффектов. Наиболее частыми жалобами были слабость, боли в костях и приливы, характерные для всех препаратов группы аЛГРГ. Выраженность побочных эффектов в исследовании не превышала II степени токсичности (табл. 6).

Аллергических реакций не зарегистрировано. Местной реакции на введение препарата не наблюдали. Ни одна пациентка не отказалась от введения Бусерелин-депо из-за плохой переносимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бусерелин-депо является эффективным методом достижения ОС при проведении адъювантного лечения гормонозависимого РМЖ у женщин в пременопаузе. Полученные результаты не отличаются от аналогичных показателей при применении импортных аналогов ЛГРГ. Снижение уровня эстрадиола в сыворотке крови до менопаузального уровня после 3 введений Бусерелин-депо в режиме 1 раз в 28 дней позволяет безопасно назначать терапию ИА. Побочные эффекты на фоне терапии Бусерелин-депо встречаются не чаще, чем при лечении другими препаратами из этой группы.



Поступила/Received 03.06.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Семиглазова Т.Ю., Берлев И.В., Ульрих Е.А., Семиглазов В.В., Коробейникова Е.А., Проценко С.А., Криворотко П.В., Семиглазов В.Ф. Протективная и лечебная роль овариальной супрессии при раннем раке молочной железы. *RUSSCO. Газета Российского общества клинической онкологии*. 2018; выпуск 4. [Semiglazova T.Yu., Berlev I.V., Ulrich E.A., Semiglazov V.V., Korobeynikova E.A., Protsenko S.A., Krivorotko P.V., Semiglazov V.F. Protective and therapeutic role of ovarian suppression in early breast cancer. *RUSSCO. Gazeta Rossiyskogo Obshchestva Klinicheskoi Onkologii*. 2018; Issue 4.] (In Russ).
2. Стенина М.Б. Гормонотерапия диссеминированного рака молочной железы. *Практическая онкология*. 2000 июнь;2:12-18. [Stenina M.B. Endocrin therapy for disseminated breast cancer. *Prakticheskaya Onkologia*. June 2000;2:12-18.] (In Russ).
3. Семиглазов В.Ф., Криворотко П.Ф., Семиглазова Т.Ю., Николаев К.С., Комяков А.В., Дашян Г.А., Семиглазов В.В., Палтуев Р.М. Практические рекомендации по лечению рака молочной железы, 2017. [Semiglazov V.F., Krivorotko P.F., Semiglazova T.Yu., Nikolaev K.S., Komyakov A.V., Dashyan G.A., Semiglazov V.V., Paltuev R.M. Practical guidelines for the treatment of breast cancer, 2017.] (In Russ).
4. Bonnetere J. et al. Preliminary results of a large comparative multi-center clinical trial comparing the efficacy and tolerability of Arimidex (anastrozole) and Tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Eur J Cancer*. 1999.
5. Conte C.C., Nemoto T., Rosner D. et al. Therapeutic oophorectomy in metastatic breast cancer. *Cancer*. 1989;64:150-153.
6. Жуков Н.В. Роль выключения функции яичников в адъювантной терапии больных раком молочной железы, позитивным по рецепторам эстрогенов. Есть ли она? *Злокачественные опухоли*. 2012;1:28-36. [Zhukov N.V. Role of ovarian function suppression in adjuvant treatment of patients with estrogen receptor positive breast cancer. Is there any? *Zlokachestvennyye Opukholi*. 2012;1:28-36.] (In Russ).
7. Chia S.K., Speers C.H., D'Yfchkova Y. et al. The impact of new chemotherapeutic and hormonal agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer*. 2007;110:973.
8. Beatson G.T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Lancet*. 1896;2:104-107.
9. Bland K.I., Fuchs A., Wittliss J.L. Menopausal status as a factor in the distribution of estrogen and progesterin receptors in breast cancer. 37th Annual Meeting of the Forum on Fundamental surgical Problems. *Surg Forum*. 1981;32:410
10. Fossati R., Confalonieri C., Torri V. et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31510 women. *J Clin Oncology*. 1998;16(10).