

<sup>1</sup> ГОУ ВПО Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия;  
<sup>2</sup> ГОУ ДПО Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

# ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Е.А.Ульрих<sup>1</sup>, А.Ф.Урманчеева<sup>2</sup>

*Многолетний опыт применения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) позволяет пересмотреть показания к ее применению. Если ранее предполагалось использование ЗГТ для профилактики отдаленных последствий климактерических расстройств (остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания, синдром Альцгеймера), то в настоящее время целью ЗГТ является лечение ранних климактерических расстройств (вазомоторных, психо-эмоциональных, урогенитальных), поскольку, как и любое медицинское средство, ЗГТ имеет свои «риски и выгоды».*

Климакс - это физиологический процесс, характеризующийся возрастным снижением и «выключением» функции яичников с гипоэстрогенией (Эстрадиол < 20pg/ml) и гипергонадотропизмом (ФСГ > 40mE/ml). Климактерические расстройства - это патологические процессы, включающие ранние, средневременные и поздние симптомы (табл.1). Климактерические расстройства чаще возникают в перименопаузальный период (45-55 лет) либо в молодом возрасте как следствие постовариэктомического синдрома.

Для коррекции симптомов гипоэстрогении в ЗГТ используют натуральные эстрогены или их аналоги в виде монотерапии (чистая эстрогенная заместительная гормональная терапия - ЭЗГТ) или в сочетании с прогестинами (комбинированная заместительная гормональная терапия - КЗГТ). Монотерапия эстрогенами применяется у женщин, подвергшихся гистерэктомии, так как использование только эстрогенной терапии у женщин с интактной маткой (неудаленной) приводит к значительному увеличению риска рака эндометрия. Эстрогены, используемые в постменопаузальной терапии, преимущественно представлены конъюгированными эстрогенами, 17β-эстрадиолом, эстрадиол валератом, эстриолом, местранолом. Ежедневная доза конъюгированных эстрогенов – 0,625 мг, таблетированного эстрадиола – 1-2 мг и 0,050 мг трансдермального. Исключение составляет наименее активная форма эстрогенов, эстриол, который используется местно (эндовагинально) при урогенитальных атрофиях. Прогестинный компонент представлен производными 17α-гидроксипрогестерона (дидрогестероном или медроксипрогестерон ацетатом) или 19-нортестостерона (норэтистероном, норэтистерон ацетатом, норгестрелом, левоноргестрелом). Прогестины выпускаются также в таблетированных и микронизированных формах, но могут вводиться и инъекционно. Если эстрогены назначаются ежедневно, то прогестины применяют как в циклическом режиме в течение 10-14 дней каждого месяца, так и в постоянном режиме. Тиболон обладает одновременно эстрогенной, прогестагенной и андрогенной активностью. В настоящее время накоплен достаточно большой опыт применения ЗГТ.

Одним из сдерживающих моментов в назначении ЗГТ являются два онкологических вопроса, которые до настоящего времени остаются дискуссионными:

Таблица 1  
Климактерические расстройства [1]

Период развития симптомов	Клинические проявления
Ранние симптомы	Вазомоторные: приливы жара, потливость, сердцебиения, головные боли
	Психо-эмоциональные: раздражительность, сонливость, депрессия, забывчивость, невнимательность, снижение либидо
Средневременные (через 1-3 года после менопаузы)	Дерматологические: сухость кожи, морщины, ломкость ногтей, сухость и выпадение волос
	Урогенитальные: сухость, зуд влагалища, диспареуния, учащенные, болезненные мочеиспускания, недержание мочи
Поздние (через 5-10 лет после менопаузы)	Сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, синдром Альцгеймера

1. Возможно ли увеличение риска возникновения злокачественных опухолей, особенно рака молочной железы и половых органов на фоне приема препаратов ЗГТ?

2. Возможно ли назначение препаратов ЗГТ женщинам, перенесшим лечение по поводу злокачественных опухолей различных локализаций?

Эти вопросы особенно актуальны в связи с высокими показателями смертности от злокачественных новообразований, занимающих II место после сердечно-сосудистых заболеваний.

Ежегодно в мире регистрируется более 10 миллионов новых случаев злокачественных опухолей.

## РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ)

РМЖ является лидером в структуре онкологической заболеваемости женщин Европы и Северной Америки. Ежегодно более 800 тыс. женщин заболевают раком молочной железы, из них в России – 38 тысяч. В США каждая восьмая женщина рискует заболеть раком молочной железы.

Большинство факторов риска для рака молочной железы рассматривается через призму гормональных нарушений. Многочисленные эпидемиологические исследования косвенно указывают на роль гормонов яичника в развитии рака молочной железы, который чаще развивается у не беременевших, не рожавших, мало рожавших или поздно рожавших женщин (после 30 лет), а также его риск увеличивается у женщин с ранним менархе (до 12 лет) и поздней менопаузой (после 50 лет), т.н. «эстрогенное окно». Ре-анализ 51-го эпидемиологического исследования выявил, что риск рака молочной железы увеличивается на 3% с каждым годом отсрочки наступления естественной менопаузы даже в отсутствии заместительной гормонотерапии. В то же время пик заболеваемости раком молочной железы приходится на возрастную группу женщин 50-60 лет и старше, находящихся в постменопаузе, т.е. при условиях общей гипоэстрогении. Нет убедительных данных, показавших наличие высокого уровня классических эстрогенов у больных раком молочной железы по сравнению со здоровыми женщинами соответствующего возраста. Очевидно, для возникновения и роста рака молочной железы не обязательна избыточная продукция эстрогенов, достаточно их присутствие на обычных физиологических уровнях соответственно возрасту. По мнению ведущих онкологов, эстрогены не являются канцерогенами в классическом смысле этого слова. Канцерогенез представляет собой многостадийный процесс, и отдельный единовременный фактор не способен вызвать рак. В связи с этим, хотя эстрогенам в большинстве случаев отводится роль на стадии промоции (развития) уже инициированного опухолевого процесса, нельзя исключить их участие и на более ранних стадиях. Необходимо помнить также об открытии в 1990-х годах генов BRCA1 и BRCA2, что внесло ясность в наследственные формы у 10% больных раком молочной железы.

Учитывая концепцию, что эстрогены могут увеличивать риск развития рака молочной железы, с начала 1970-х годов было проведено большое число эпидемиологических исследований. В 1997 году Объединенная группа по изучению гормональных факторов рака молочной железы (Collaborative Group of Hormonal Factors in Breast Cancer) опубликовала ре-анализ 51 из 61 крайне разноречивых эпидемиологических исследований, объединяющего данные о 52 705 больных раком молочной железы и 108 411 женщин из контрольных групп [9]. Основным выводом ре-анализа - использование заместительной гормонотерапии более 5 лет увеличивает относительный риск рака молочной железы до 1,3 (с выявлением более ранних форм заболевания) использование более 15 лет до 1,6. Риск снижался после 5-летнего интервала прекращения приема препаратов. Не было отмечено корреляции с видом эстрогенов и их дозой. Результаты большого рандомизированного исследования HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, US), проведенного среди 1380 женщин, получавших ЗГТ (конъюгированные эстрогены (0,625мг)+медроксипрогестерона ацетат - 2,5мг) и 1383 женщин, получавших плацебо, не продемонстрировали статистических различий в рисках развития рака молочной железы (1,27) в течение 6,8 лет ( $p=0,59$ ) [18].

В 2002 году были опубликованы результаты рандомизированного исследования WHI (Women's Health Initiative, US) среди 161 809 постменопаузальных женщин в возрасте от 50 до 79 лет, часть из которых принимала конъюгированные эстрогены (0,625мг)+медроксипрогестерона ацетат (2,5мг), другая – плацебо [28]. Наблюдение на протяжении 6 лет подтвердило факт некоторого увеличения риска рака молочной железы (1,26). Однако использование в течение 3-х лет не продемонстрировало значительного увеличения риска развития рака молочной железы (1-й год использования – 0,62, 2-й год – 0,83, 3-ий год – 1,16). Кроме того, исследование подвергается критике ввиду того, что в него вошли женщины, ранее принимавшие ЗГТ (26%). Таким образом, если исключить эту группу женщин, то риск развития рака молочной железы увеличивается лишь после 5-го года приема ЗГТ [2]. Кроме того, надо отметить, что ЗГТ назначается клиницистами преимущественно в первые 2-3 года после наступления менопаузы, тогда как в исследовании WHI 70% включенных было старше 60 лет, что также, возможно, отразилось на результатах.

Другое большое исследование, опубликованное в 2003 году и организованное Million Women Study Collaborators в Великобритании, включило в себя 1 084 110 женщин в возрасте 50-64, подвергавшихся рутинной маммографии в период с 1996 по 2001 [3]. На момент скрининга женщины были опрошены относительно приема ЗГТ: 392 757 никогда не использовали ЗГТ, 150 179 использовали ранее, 285 987 принимали ЗГТ на момент обследования. Риск развития РМЖ был следующим: 1,0, 1,01, 1,66, соответственно. Таким образом, предшествующий прием ЗГТ не увеличивал риск развития рака молочной железы.

Текущее ЗГТ увеличивало риск развития рака молочной железы в зависимости от типа ЗГТ: ЭЗГТ – 1,3, КЗГТ – 2,0, Тиболон – 1,45. По данным этого исследования 10-летнее использование ЗГТ увеличивает заболеваемость РМЖ на 5 дополнительных случаев на 1000 женщин при ЭЗГТ и 19 дополнительных случаев на 1000 женщин при КЗГТ.

Учитывая неоднозначное влияние ЗГТ на риск развития РМЖ в зависимости от типа ЗГТ, группой WHI было продолжено исследование в группе женщин ранее подвергшихся гистерэктомии и получающих чистую эстрогенную ЗГТ и плацебо (n=10 739). Это рандомизированное исследование длилось 6,8 лет и не продемонстрировало увеличения риска для РМЖ на фоне ЭЗГТ (0,77) [27].

Анализируя случаи рака молочной железы, развившиеся у пациенток, принимавших ЗГТ, все клиницисты отмечают прогностически более благоприятное течение заболевания за счет высокой дифференцировки опухоли, меньших размеров и низкой потенции к метастазированию по сравнению с больными, ранее не получавшими ЗГТ. При изучении смертности от рака молочной железы во всех популяционных исследованиях отмечено снижение смертности среди женщин, пользовавшихся заместительной гормонотерапией, до 0,8. В исследовании Nurse's Health Study относительный риск смерти от рака молочной железы был равен 0,76 для пользующихся заместительной гормонотерапией.

*Таким образом, учитывая относительно повышенный риск РМЖ при ЗГТ, необходимо рекомендовать маммографию до начала ЗГТ и далее ежегодно. При этом надо помнить, что интерпретация маммограмм может быть затруднена на фоне ЗГТ.*

Побочными эффектами приема эстрогенов, особенно в комбинации с прогестинами, являются болезненность и напряженность молочных желез. Выраженные болевые ощущения в молочных железах отмечают более 20% пациенток. При рентгенологическом мониторинге за пациентками, принимающими препараты ЗГТ, отмечено увеличение плотности ткани, что несколько снижает чувствительность маммографии. Наибольшее увеличение маммографической плотности регистрируется при комбинации эстрогенов с прогестинами (в 23,5%) по сравнению с приемом только эстрогенов (в 3,5%).

Дискуссионным является вопрос о назначении ЗГТ больным РМЖ после лечения. По данным работ 1980-90-х гг., проведенных среди женщин с климактерическими расстройствами, ранее подвергавшихся лечению по поводу РМЖ, не продемонстрировано увеличения риска рецидивов заболевания. Это послужило поводом для инициации рандомизированных исследований среди данного контингента пациенток (табл.2).

Одно из них – HABITS (Hormonal Replacement After Breast Cancer—Is it Safe?) было начато в мае 1997 года в Скандинавии, планировалось включить 1 300 женщин с анамнезом рака молочной железы ( $T_{1-3}N_{1-2}M_0$ ), однако исследование было прервано ввиду полученных результатов. Набор материала остановлен в декабре 2003 после включения 442 пациенток, среди которых 221 получали ЗГТ (эстрадиол гемидрат + норэтистерон ацетат) и 221 – плацебо. Число рецидивов в группе ЗГТ составило 39 (17,6%), в группе плацебо – 17 (7,7%), риск – 2,4. Число летальных исходов от рака молочной железы в группе ЗГТ – 6, в группе плацебо – 5. Медиана наблюдения – 4 года [17].

Другое рандомизированное исследование LIBERATE, проведенное с 2002 по 2004 гг., включившее 3 098 женщин, пролеченных по поводу рака молочной железы ( $T_{1-3}N_{0-2}M_0$ ), также не продемонстрировало преимуществ ЗГТ для больных раком молочной железы. Средний возраст пациенток составил 52,7 лет, группа ЗГТ (n=1556) получала Тиболон, остальные 1542 – плацебо. Число рецидивов в группе Тиболона составило 237 (15,2%), в группе плацебо 165 (10,7%), относительный риск составил 1,4. Хотя статистических различий в смертности выявлено не было: 72 и 63 соответственно,  $p>0,05$  [19].

*Таким образом, руководствуясь данными рандомизированных исследований, использование заместительной гормональной терапии больным раком молочной железы нецелесообразно.*

## ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЙ РАК

В структуре онкологической заболеваемости женщин удельный вес гинекологических опухолей колеблется от 15 до 20%. В развитых странах мира среди онкогинекологических заболеваний доминирует рак эндометрия,

Таблица 2  
Опыт применения ЗГТ у пациенток после лечения РМЖ [8-17]

автор	Год публикации	Число больных
Stoll B. *	1993	65 I-II ст.
Powles T. *	1993	35 I-IV ст.
Wile A. *	1993	25 I-IV ст.
Eden J. *	1995	90 I-II ст.
Vassilopoulou-Sellin R. *	1996	43 I-II ст.
Di Saia P. *	1996	77 I-IV ст.
Decker D. *	2000	190 I-III ст.
Bluming A. *	2000	210 I-IV ст.
HABITS **	2008	442 ( $T_{1-3}N_{1-2}M_0$ )
LIBERATE **	2009	3098 ( $T_{1-3}N_{0-2}M_0$ )

\* - популяционные, случай-контроль исследования

\*\* - рандомизированные исследования

второе место занимает рак яичника, третье – рак шейки матки.

### РАК ЭНДОМЕТРИЯ (РЭ)

Рак эндометрия так же, как и рак молочной железы, представляет собой гормонозависимую опухоль. Если эстрогены являются стимуляторами пролиферации эндометрия, то прогестерон и его производные являются протекторами эндометрия от пролиферативной активности эстрогенов. Назначение только эстрогенов в ЗГТ при интактной матке уже в течение первого года приводит в 30% к гиперплазии эндометрия. В 1970-е годы была отмечена отчетливая связь между ЗГТ и увеличением риска РЭ. В дальнейшем была уточнена эта взаимосвязь: относительный риск был 2,3 для получавших эстрогены по сравнению с не получавшими. Риск РЭ возрастал в зависимости от длительности приема эстрогенов: от 1,4 при приеме менее 1 года до 9,5 при длительности более 10 лет. После прекращения приема эстрогенов риск снижался к концу второго года до показателей как у не использовавших ЗГТ, хотя он мог оставаться выше до 10 лет после прекращения ЭЗГТ.

С 1980-х годов с целью защиты эндометрия от пролиферативного влияния эстрогенов в ЗГТ были включены прогестины. При добавлении прогестинов риск РЭ зависел от длительности приема прогестинов в течение месяца: менее 10 дней он был 2,4, более 10 дней - 1,1, т.е. такой же как у не пользующихся комбинированной ЗГТ [4, 22]. Развившийся РЭ на фоне ЗГТ, так же как и РМЖ, протекает менее агрессивно (в большинстве своем высокодифференцированный, IA стадии), и риск смерти от РЭ значительно ниже у получавших ЗГТ, чем у не получавших.

Таким образом, учитывая возможное увеличение риска гиперплазии и рака эндометрия, до начала и в течение заместительной терапии помимо маммографии обязательным является УЗИ малого таза с оценкой толщины эндометрия и при необходимости выполнение гистероскопии с прицельной биопсией эндометрия.

Другим спорным моментом остается вопрос о применении ЗГТ больным РЭ после радикального лечения. Успехи современной онкогинекологии позволяют достигать высоких результатов лечения у больных раком эндометрия. Операция в объеме пангистерэктомии без дополнительных методов лечения обеспечивает благоприятный прогноз у больных раком эндометрия I стадии. Однако развивающиеся симптомы хирургической менопаузы могут значительно ухудшить качество жизни данной категории онкологических пациенток. Учитывая, что рак эндометрия является гормонозависимой опухолью, предпочтение в коррекции климактерических расстройств должно быть отдано негормональным средствам. В случаях малой эффективности негормональной терапии может быть обсужден вопрос с онкогинекологом о назначении комбинированной ЗГТ (в постоянном режиме). Применение незащи-

щенных эстрогенов, несмотря на отсутствие матки, нежелательно из-за возможного минимального риска рецидива заболевания.

Нами исследована возможность использования ЗГТ среди больных раком тела матки I стадии после радикального хирургического (экстирпации матки с придатками ± тазовой лимфаденэктомии) или комбинированного лечения, находящихся в состоянии клинической ремиссии. Шестьдесят пациенток в возрасте 31-55 лет (средний возраст  $46,2 \pm 0,7$  лет) получали ЗГТ: 1) комбинированными препаратами (эстроген-гестагенными),  $n=50$  – Индивина™, Климодиен™, Ливиал™ 2) чистыми гестагенами,  $n=10$  – Мегейс™ 20 мг/сут. Контрольная группа включала 20 больных, не использовавших ЗГТ. Все пациентки до проведения хирургического лечения имели сохраненную менструальную функцию.

На фоне КЗГТ наблюдалось достоверное снижение концентрации ФСГ и ЛГ в сыворотке крови (со  $155,5 \pm 0,1$  до  $42,6 \pm 0,3$  mIU/ml и с  $31,2 \pm 1,1$  до  $20,9 \pm 1,3$  mIU/ml соответственно), не достигающее, однако, базальных значений. В группе применения чистых гестагенов также наблюдалось снижение уровня ФСГ и ЛГ, но в меньшей степени (со  $156,0 \pm 0,3$  до  $145,5 \pm 0,3$  mIU/ml и с  $31,5 \pm 0,3$  до  $25,8 \pm 1,3$  mIU/ml соответственно). В контрольной группе отмечено недостоверное повышение уровня ФСГ и ЛГ в сыворотке крови (со  $155,0 \pm 0,1$  до  $200,0 \pm 0,1$  mIU/ml и с  $31,0 \pm 0,1$  до  $38,8 \pm 5,1$  mIU/ml соответственно). Таким образом, более выраженные изменения концентрации гонадотропинов отмечены при использовании КЗГТ (снижение ФСГ – на 73%, ЛГ – на 33%), чем при назначении чистых гестагенов (снижение ФСГ лишь на 8%, а ЛГ – на 18%).

Назначение КЗГТ позволило достичь повышения уровня эстрадиола крови (до  $60,8 \pm 0,5$  pg/ml), достоверно превышающего его концентрацию до лечения ( $11,3 \pm 0,5$  pg/ml). На фоне приема чистых гестагенов отмечено недостоверное повышение уровня эстрадиола крови (с  $11,5 \pm 0,3$  до  $12,2 \pm 1,3$  pg/ml). В группе контроля больных, не получавших ЗГТ, выявлена тенденция к дальнейшему снижению уровня эстрадиола крови (с  $11,0 \pm 0,1$  до  $10,2 \pm 1,1$  pg/ml).

У всех пациенток до начала использования ЗГТ были выявлены проявления хирургической менопаузы различной степени выраженности, которые на фоне применения КЗГТ в течение 6 месяцев снизились на 64% (средний модифицированный менопаузальный индекс – ММИ – с 33,1 до 12,1 балла), у пациенток группы чистых гестагенов – на 52% (с 33,4 до 16,2 балла). В группе контроля проявления хирургической менопаузы носили упорный характер с тенденцией к расширению симптоматики и нарастанию степени их выраженности (увеличение ММИ с 29,2 до 29,6 баллов).

Все применяемые препараты комбинированной ЗГТ оказались эффективными в коррекции симптомов хирур-

Таблица 3

Динамика симптомов хирургической менопаузы больных РЭ после радикального лечения по модифицированному менопаузальному индексу (ММИ в баллах)

Симптомы	Группы больных			
	КЗГТ		Чистые гестагены	
	До лечения	Через 6 мес.	До лечения	Через 6 мес.
Нейровегетативные	13,6±1,1	5,6±1,2	13,8±1,2	5,7±1,1
Психоземональные	9,0±1,8	2,7±1,3	9,1±1,7	4,7±1,6
Метаболические (обменотрофические)	10,5±1,2	3,8±1,7	10,5±1,3	5,8±1,4

Таблица 4.

Динамика индекса атерогенности больных РЭ после радикального лечения на фоне ЗГТ

Группа больных	Начало исследования	Через 6 мес.	p
КЗГТ (n=50)	3,41±0,5	2,6±0,2	<0,05
Чистые гестагены (n=10)	3,42±0,5	3,2±0,1	<0,1
Контроль (n=20)	3,43±0,6	4,4±0,3	<0,5

Таблица 5.

Опыт применения ЗГТ у пациенток после лечения РЭ\* [7, 8, 15, 21]

Автор	Год	Число больных
Lee R.	1990	44
Bryant G.	1990	20
Chapman J.	1996	62
Suriano K.	1999	130

\*Ни в одном исследовании не отмечено увеличения риска рецидива РЭ

гической менопаузы у больных РЭ. Чистые гестагены снижали выраженность нейровегетативных проявлений хирургической менопаузы, но оказались менее эффективны при психоземональных и метаболических нарушениях (табл.3).

На фоне комбинированной ЗГТ достоверно снижался уровень триглицеридов (с 1,53±0,17 до 1,15±0,1 ммоль/л) и уровень общего холестерина (с 6,1±0,2 до 5,4±0,3 ммоль/л. Тогда как в группе Мегейса практически не произошло изменений в содержании общего холестерина, а повышение уровня триглицеридов с 1,53±0,15 до 1,63±0,2 ммоль/л (на 6,5%), что указывает на небезопасность длительного применения чистых гестагенов в отношении риска развития сердечно-сосудистой патологии.

Установленное в нашем исследовании достоверное снижение индекса атерогенности с 3,41±0,5 до 2,6±0,2 (на 23%) при использовании КЗГТ является благоприятным прогностическим признаком, поскольку снижает атерогенный потенциал крови. Повышение индекса атерогенности с 3,43±0,6 до 4,4±0,3 (на 27%) в группе контроля указывает на необходимость выделения этих больных в группу риска развития атеросклероза (табл.4).

На фоне применения всех препаратов ЗГТ не было отмечено значительного влияния на массу тела пациенток. Лишь у 40% пациенток отмечалась прибавка веса на 2-3 кг, что не меняло индекс массы тела (ИМТ). В контрольной группе больных отмечена отрицательная динамика показателей ИМТ, выражающаяся в увеличении числа больных с избыточной массой тела и ожирением (увеличение ИМТ с 18 до 20).

В течение 6 месяцев приема КЗГТ не зарегистрировано отрицательной динамики в показателях свертывающей системы крови, что указывает на безопасность при-

менения данных препаратов: протромбиновый индекс до лечения составил 98,8±0,9 %, на фоне КЗГТ через 6 месяцев эти данные практически не изменились (99,9±1,4 %) и не превышали нормальных значений (92–109 %). У больных группы чистых гестагенов (Мегейса) отмечено небольшое увеличение уровня протромбинового индекса (с 98,8±0,9 до 101,5±1,5 %), что также не превышало предельно допустимых значений. Колебание содержания фибриногена с 3,02±0,17 г/л до 2,68±0,1 г/л в группе КЗГТ и до 3,1±0,7 г/л в группе Мегейса также не превышало нормальных величин (2-4 г/л).

На фоне проведения ЗГТ от 6 до 18 месяцев и далее в течение последующего периода наблюдения (до 24–36 месяцев) ни у одной пациентки не отмечено возникновения патологических изменений в молочных железах. Лишь у 30-40% пациенток, получавших КЗГТ препаратами Индивина и Климодиен, отмечалось некоторое увеличение маммографической плотности (МП) молочных желез. У остальных 60% пациенток, получавших ЗГТ, не отмечено существенной динамики в маммографической картине, что достоверно не отличалось от контрольной группы (стабильная МП у 50%). У 50% пациенток контрольной группы отмечено повышение МП за счет увеличения фиброза в молочных железах, у остальных же отмечалась жировая инволюция молочных желез без изменения МП. При назначении Ливиала, содержащего тиболон – селективный тканевой регулятор эстрогенной активности – у 50% пациенток, наоборот, отмечено уменьшение МП. У 10% пациенток, принимавших диеногест-содержащий Климодиен, на фоне незначительного увеличения МП отмечено уменьшение кистозного компонента при фиброаденоматозе (уменьшение размеров кист).

За время проведения исследования и в течение последующего периода наблюдения (до 3-х лет) не отмечено

Таблица 6

Опыт применения ЗГТ у пациенток после лечения РЯ\* [14, 16, 23]

Автор	Год	Число больных	Группа сравнения
Eeles R.	1991	78	295
Guidozzi F.	1999	59	66
Mascarenhas C.	2006	649	150

\*Не отмечено увеличения риска рецидива РЯ

ни одного случая рецидива рака эндометрия среди пациенток, принимавших ЗГТ.

К настоящему времени опубликованы сообщения об успешном применении ЗГТ (от 3 и более лет) 183 больным раком эндометрия после хирургического лечения, при этом не отмечено увеличения числа рецидивов по сравнению с контрольными группами. Однако для окончательного утверждения также необходимы рандомизированные исследования (табл.5).

Следует считать, что недлительная КЗГТ может быть назначена молодым больным РЯ с благоприятным прогнозом после радикального лечения, а также больным саркомой матки, исключая эндометриальностромальные формы.

## РАК ЯИЧНИКА (РЯ)

Среди злокачественных новообразований женской репродуктивной системы рак яичника в наименьшей степени может быть отнесен к гормонозависимым опухолям по сравнению со злокачественными эпителиальными опухолями молочной железы и эндометрия. Немалое значение имеет наследственный фактор в развитии злокачественной эпителиальной опухоли яичника. К сожалению, большинство больных раком яичника выявляются в III – IV стадиях заболевания.

Имеющийся опыт ЗГТ и риска развития рака яичника противоречив. Более чем в 300 публикациях 1990-х гг. по ЗГТ и раку яичника не отмечено роста заболеваемости на фоне приема ЗГТ. Только в 9 работах указано на некоторое увеличение риска рака яичника с 1,15 до 1,27 при длительной ЗГТ. По данным мета-анализа исследований, проведенных в 1966-2006 гг. (n=12 238), риск рака яичника более выражен при использовании ЭЗГТ (1,28), нежели КЗГТ (1,11), при этом нет статистических различий в развитии той или иной гистологической формы заболевания [15].

Million Women Study продемонстрировало увеличение риска развития рака яичника до 1,2 при использовании ЗГТ, причем риск оказался выше для серьезных опухолей (1,53), в отличие от муцинозных (0,72), эндометриоидных (1,05) и светлоклеточных (0,77). А риск смерти от рака яичника составил 1,23. Среди женщин, ранее использовавших ЗГТ риск развития опухолей яичника не увеличен (0,98). В результате этого исследования оказалось, что использование ЗГТ увеличивает заболеваемость раком яичника лишь на один дополнительный случай на 2 500 женщин [5, 10].

В трех клинических исследованиях при применении ЗГТ больным РЯ не было отмечено негативного влияния на безрецидивный интервал и общую выживаемость по

сравнению с больными, не получавшими ЗГТ. Однако данные исследования остаются дискуссионными, поскольку больные, получавшие ЗГТ, были моложе, опухоли преимущественно с благоприятным прогнозом и после более радикального лечения, в отличие от групп сравнения (табл.6).

## РАК ШЕЙКИ МАТКИ (РШМ)

РШМ не является гормонозависимой опухолью, в его этиологии основная роль отводится папилломавирусной инфекции, передающейся половым путем. При проведенном ретроспективном анализе риск инвазивного рака шейки матки у женщин, принимавших ЗГТ, оказался ниже, чем в общей популяции. Возможно, это связано с более тщательным скринингом, который проводится среди пациенток ЗГТ по сравнению со всей женской популяцией. Исключение, вероятно, составляют железистые раки шейки матки, для которых риски увеличиваются при использовании ЭЗГТ. Данный вывод можно сделать на основании единственного мета-анализа, опубликованного в 2000 году, суммировавшего данные 124 больных аденокарциномой шейки матки, 139 плоскоклеточным раком шейки матки и 307 здоровых женщин контрольной группы. Риски для развития плоскоклеточного рака шейки матки не превысили 0,85, при этом на фоне КЗГТ риски для аденокарциномы шейки матки также были низкими – 1,1, тогда как на фоне ЭЗГТ риск для развития железистого рака шейки матки составил 2,7. Поэтому пациенткам после надвлагалищной ампутации матки с целью ЗГТ, возможно, следует назначать КЗГТ [20].

Таким образом, обязательным перед назначением ЗГТ с целью лечения климактерических расстройств является проведение цитологического скрининга рака шейки матки (ежегодное цитологическое исследование экто- и эндоцервикса).

Больные же раком шейки матки после радикального хирургического лечения являются кандидатами для назначения ЗГТ. Так как операциям подвергаются преимущественно молодые пациентки, то в случае выполнения им радикальной гистерэктомии с овариэктомией, в целях реабилитации в дальнейшем показано назначение эстрогенной ЗГТ.

Наш опыт применения ЗГТ 59-ти больным плоскоклеточным РШМ 0, I, II, III стадий в различные сроки после хирургического или комбинированного лечения (операция + облучение) представлен в табл. 7. Средний возраст больных был 41 год (от 20 до 50 лет). Препараты эстрогенной ЗГТ (Дивигель™, Климара™, Эстрофем™, Прогинова™) получали 35 пациенток, препараты комбинированной ЗГТ (Фемостон™, Дивитрен™, Цикло-прогинова™) - 24.

Таблица 7.

Оценка выраженности хирургической менопаузы у больных РШМ после радикального лечения по модифицированному менопаузальному индексу (ММИ)

Группа больных	Симптомы (ММИ, баллы)							
	Психоэмоциональные		Нейровегетативные		Метаболические		Суммарный ММИ	
	Начало исследования	Через 6 мес.	Начало исследования	Через 6 мес.	Начало исследования	Через 6 мес.	Начало исследования	Через 6 мес.
Эстрогенная ЗГТ (n=35)	7,6±0,7	3,1±0,3	14,0±0,7	8,5±0,9	7,4±1,1	4,1±0,6	29,0±1,6	15,8±0,9
Комбинированная ЗГТ (n=24)	7,1±0,5	3,5±0,4	14,5±1,9	7,2±1,1	6,6±0,9	5,3±0,5	28,3±1,3	15,9±1,5
Всего ЗГТ (n=59)	7,4±0,6	3,2±0,3	14,2±1,1	7,9±1,0	7,1±1,0	3,7±0,5	28,7±1,3	15,0±1,0
Группа сравнения (n=26)	8,0±1,4	9,4±1,2	12,5±1,5	12,9±1,7	9,5±1,8	9,1±1,1	29,6±1,3	31,4±1,9

Через 6 месяцев приема препаратов модифицированный менопаузальный индекс (ММИ) снижался более чем на 40%. Положительная динамика в лечении хирургической менопаузы характеризовалась в первую очередь снижением почти на 50% выраженности психо-эмоциональных и нейро-вегетативных симптомов. Изменение ММИ при оценке метаболических изменений также указывало на положительный эффект ЗГТ. Тем не менее, сохранялись урогенитальные расстройства, свойственные не столько урогенитальному синдрому, сколько особенностям лечения рака шейки матки (радикализм операции в сочетании с лучевой терапией). Степень их выраженности, однако, значительно снижалась за счет исчезновения дизурических явлений, диспареунии, недержания мочи, никтурии. При исследовании гормонального спектра крови отмечено снижение почти на 20% уровня ФСГ и ЛГ. При оценке липидного спектра крови установлено, что его показатели через 6 мес. от начала лечения статистически не отличались от исходных. Благоприятным фактором, указывающим на безопасность метода лечения, является, в то же время, снижение атерогенного индекса на 20%. Ни у одной больной за время проведения ЗГТ и далее в течение последующих 12 мес. не отмечено рецидива заболевания. По имеющимся немногочисленным сведениям 5-летняя выживаемость больных РШМ, получавших ЗГТ и не получавших ЗГТ, одинакова.

## Литература

1. Руководство по климактерию // Под ред. Сметник В.П., В.И. Кулакова.-МИА - Москва.-2001.-688.
2. Anderson G.L., Chlebowski R.T., Rossouw J.E. et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin // *Maturitas*. – 2006, Sep. 20. – Vol.55(2). – Epub. 2006, Jul. 11. – P.103-115.
3. Beral V. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study // *Lancet*. – 2003, Aug. 9. – Vol.362(9382). – P.419-427.
4. Beral V., Bull D., Reeves G. Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study // *Lancet*. – 2005, Apr.30-May 6. – Vol.365(9470). – P.1543-1551.
5. Beral V., Million Women Study Collaborators. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study // *Lancet*. – 2007, May 19. – Vol.369(9574). – P.1703-1710.
6. Bluming A.Z., Waisman J.R., Dosik G.A. et al. Hormone replacement therapy (HRT) in women with previously treated primary breast cancer. Update VI // *ASCO*. – 2000. – P.337.
7. Bryant G.W. Administration of estrogens to patients with a previous diagnosis of endometrial adenocarcinoma // *South Med J*. – 1990, Jun. – Vol.83(6). – P.725-726.
8. Chapman J.A., Di Saia P., Osann K. et al. Estrogen replacement therapy in surgical stage I and II endometrial cancer survivors // *Amer. J. Obstet. Gynaecol.* – 1996. – Vol.175. – P.1195-2000.

## РАК ВУЛЬВЫ И ВЛАГАЛИЩА

Плоскоклеточный рак вульвы и влагалища, так же как и РШМ, не является гормонозависимым и развивается у женщин пожилого и старческого возраста. Работ по применению ЗГТ у больных раком вульвы и влагалища не проводилось.

## НЕГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЙ РАК

Во всех исследованиях при изучении риска колоректального рака на фоне ЗГТ отмечается статистически достоверное снижение на 30-40% заболеваемости среди получавших ЗГТ. Результаты опубликованного в 1996 году отчета о статистическом исследовании в Швеции по заболеваемости и смертности среди женщин, получавших и не получавших ЗГТ, также указывают на значительное снижение заболеваемости колоректальным раком, небольшое снижение частоты гепатоцеллюлярного и церебрального рака и на отсутствие влияния ЗГТ на частоту меланом, рака легкого и почек.

Таким образом, представленные материалы свидетельствуют о возможности недлительного применения ЗГТ не только в общей женской популяции, но и в реабилитации части онкологических больных после их лечения при проведении тщательного динамического наблюдения. Тем не менее, необходимо продолжение кооперированных научно-клинических исследований по изучению онкологических аспектов ЗГТ.

9. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer // *Lancet*. – 1997. – Vol.350. – P.1047-1059.
10. *Danforth K.N., Tworoger S.S., Hecht J.L. et al.* A prospective study of postmenopausal hormone use and ovarian cancer risk // *Brit. J. Cancer*. – 2007, Jan. 15. – Vol.96(1). – P.151-156.
11. *Decker D.A., Petting J.E., Kestin L.* Estrogen replacement therapy (ERT) in breast cancer survivors // *ASCO*. – 2000. – P.2355.
12. *Di Saia P.J., Grosen, Kurosaki T. et al.* Hormone replacement therapy in breast cancer survivors: A cohort study // *Amer. J. Obstet. Gynaecol.* – 1996. – Vol.174. – P.1494-1498.
13. *Eden J.A., Bush T., Nand S., Wren B.G.* A case-controlled study of combined continuous estrogen-progestin replacement therapy among women with a personal history of breast cancer // *Menopause*. – 1995. – Vol.2. – P.67-72.
14. *Eeles R.A., Tan S., Wiltschaw E. et al.* Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer // *BMJ*. – 1991. – Vol.303. – P.259.
15. *Greiser C.M., Greiser E.M., Dören M.* Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis // *Hum Reprod Update*. – 2007, Sep-Oct. – Vol.13(5). – P.453-63.
16. *Guidozzi F., Paponte A.* Estrogen replacement therapy in ovarian cancer survivors // *Inter. J. Gynaec. Cancer*. – 1999. – Vol.9. – P.5.
17. *Holmberg L., Iversen O.E., Rudenstam C.M. et al.* Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2008, Apr. 2. – Vol.100(7). – P.475-482.
18. *Hulley S., Furberg C., Barrett-Connor E. et al.* Noncardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II) for the HERS Research Group // *JAMA*. – 2002. – Vol.288. – P.58-64.
19. *Kenemans P., Bundred N.J., Foidart J.M. et al.* Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial // *Lancet Oncol.* – 2009, Feb. – Vol.10(2). – P.135-146.
20. *Lacey J.V.Jr., Brinton L.A., Barnes W.A. et al.* Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix // *Gynaecol. Oncol.* – 2000, Apr. – Vol.77(1). – P.149-154.
21. *Lee R.B., Bulka T.W., Park R.C.* Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma // *Gynaecol.Oncol.* – 1990. – Vol. 36. – P.189-191.
22. *Malcolm C. Pike, Ronald K. Ross.* Progestins and menopause: epidemiological studies of risks of endometrial and breast cancer // *Steroids* 65. – 2000. – P.659-664.
23. *Mascarenhas C., Lambe M., Bellocco R. et al.* Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival // *Int. J. Cancer*. – 2006. – Dec. 15. – Vol.119(12). – P.2907-2915.
24. *Powles T.P., Casey S., O'Brien M., Hickish T.* Hormone replacement therapy after breast cancer // *Lancet*. – 1993. – Vol.342. – P.60-61.
25. *Stoll B.A.* Hormone replacement therapy in women treated for breast cancer // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* – 1993. – Vol.25. – P.1909-1913.
26. *Suriano K., McHale M., Re A., Di Saia P.* Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients does not increase recurrence risk // *Inter. J. Gynaec. Cancer*. – 1999. – Vol.9. – P.83.
27. The Writing Group for the WHI investigators. Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial // *JAMA*. – April 14, 2004. – Vol. 291. – P.14.
28. The Writing Group for the WHI investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women // *JAMA*. – 2002. – Vol.288, №3. – P.321-332.
29. *Vassilopoulou-Sellin R., Theriault R., Klein M.J.* Estrogen replacement therapy in women with prior diagnosis and treatment for breast cancer // *Proc. 32<sup>nd</sup> Annual Meeting Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol.15. – P.50.
30. *Wile A.G., Opfell R.W., Magileth D.A.* Hormone replacement therapy in previously treated breast cancer survivors // *Amer.J.Surg.* – 1993. – Vol.165. – 372-375.