

# МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ. РЕКОМЕНДАЦИИ МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА ПО МЕНОПАУЗЕ (IMS, 2016). ОБЗОР

**Ю.Г. Паяниди, К.И. Жордания**

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», г. Москва

**Цель исследования.** Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о новых направлениях профилактики злокачественных опухолей репродуктивной системы, и прежде всего рассмотреть роль профилактических операций в решении этого вопроса, а также возможности реабилитации таких пациенток, в том числе возможности использования менопаузальной гормональной терапии (МГТ) с учетом онкологических рисков.

**Материал и методы.** В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в PubMed по данной теме, опубликованных за последние 10 лет, включая рекомендации Международного Общества по менопаузе (IMS, 2016).

**Результаты.** Описаны возможности использования МГТ, в том числе у онкологических больных и женщин из группы риска по возникновению злокачественных опухолей. Рассмотрены все «за» и «против», а также возможные онкологические риски.

**Заключение.** Не имея четких критериев и не зная точно, какова вероятность возникновения тех или иных злокачественных опухолей у женщин, принимающих МГТ, надо быть крайне осторожными в выборе тактики ведения таких пациенток, даже несмотря на рекомендации ведущих мировых специалистов. Целесообразно включить их в группы риска и проводить жесткий мониторинг на протяжении всей их жизни. Необходимо проведение дальнейших исследований в этом направлении.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, рак шейки матки, рак тела матки, рак придатков матки (яичников), профилактические операции в онкогинекологии, менопаузальная гормональная терапия, онкологические риски.

## MENOPAUSAL HORMONE THERAPY IN ONCOLOGY. INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY GUIDELINES (IMS, 2016)

**Yu.G. Payanidi, K.I. Zhordania**

Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center», Moscow

**Objective of the study.** To conduct analysis of the data, available in modern literature, on the new directions developed for the prevention of malignant tumors of reproductive system and, primarily, to consider both the role of prophylactic operations in addressing this issue and the possibilities of rehabilitation of such patients including the options of the use of menopausal hormone therapy (MHT) with due regard to oncologic risks.

**Materials and Methods.** The review presents the data obtained from foreign and national articles found on this subject in PubMed that had been published over the last 10 years and includes the guidelines of International Menopause Society (IMS, 2016).

**Results.** The article describes the possibilities of the use of Menopausal Hormone Therapy (MHT) including cancer patients and women from groups at risk for cancer. All 'pros' and 'cons' are considered as well as possible associated oncologic risks.

**Conclusion.** Without clear criteria and without knowing exactly what is the probability of occurrence of certain cancers in females who take Menopausal Hormone Therapy we should be extremely careful in the choice of tactics of management of such patients even despite recommendations developed by leading world experts. It is advisable to assign patients into risk groups and to conduct strict monitoring throughout their life. Further research in this direction is required.

**Key words:** preventive surgery in gynecologic oncology, Menopausal Hormone Therapy, oncologic risks.

Всемирная организация здравоохранения утверждает, что к настоящему времени накопившаяся в мире информация позволит предупредить возникновение как минимум треть случаев злокачественных опухолей. Этот тезис, безусловно, оптимистичен, но, к большому сожалению, не укладывается в реалии нашего времени, и особенно в реалии нашей страны. С грустью можно констатировать, что госпрограмма по борьбе с онкологическими заболеваниями, действующая с 2009 года, была безуспешно прекращена. По признанию самого Минздрава РФ, несмотря на предпринятые усилия, за пять лет смертность в стране от рака сократилась лишь на 1%. В нашей стране в течение лишь первого года умирают 26% онкологических больных, с момента установления диагноза общий риск смерти от злокачественных опухолей составляет около 60%, что выше, чем в Великобритании и США, где данный показатель равен 40% и 33%, соответственно. Несмотря на рекомендации ВОЗ, апробированный и достаточно успешный в развитых странах онкологический скрининг в России до сих пор не внедрен, несовершенен, достаточно вяло проводится преимущественно только для рака молочной железы и рака простаты, да и то только в крупных городах и центрах. В некоторых странах Скандинавии скрининг рака шейки матки достиг такого уровня, что случаи заболевания этой патологией единичны, в то время как у нас в стране инициативы в поддержку скрининга рака шейки матки до настоящего времени практически полностью отсутствуют. Частота новых случаев заболевания раком шейки матки в России (15,9 на 100 000) выше, чем в Европейском союзе (9,6) или США (6,6), и эта форма рака является распространенной причиной смерти в России, поражая все больше и больше молодых женщин. Последний годовой отчет за 2014 год Американского онкологического общества (ACS) показал, что смертность от всех злокачественных заболеваний в США снизилась на 22% с момента своего пика в 1991 году, а это почти каждый пятый житель этой страны. В России стандартизованный показатель заболеваемости женского населения составил 216,9 (доверительный интервал 216,1–217,8), а за 10-летний период вырос на 12,3% [1, 2]. Причем если показатели заболеваемости населения России раком шейки матки (на 100 тыс. населения) в 2004 году составляли 16,65, то в 2014-м они достигли уровня 20,57, т.е. прирост составил 23,83%. Также за истекшее десятилетие отмечено увеличение частоты возник-

новения злокачественных заболеваний яичников на 8,03%, и особенно рака эндометрия — на 37,20%. В 2014 году в России заболели раком шейки матки 16 130 женщин, раком тела матки — 23 570 и раком яичников (придатков) — 13 634. Смертность пациенток от рака шейки матки в 2014 году достигла 6 391 (39,6%), раком тела матки — 6 634 (28,1%) и злокачественных опухолей яичников (придатков) матки — 7 625 (55,9%) [2].

Возвращаясь к теме скрининга в области онкогинекологии, можно с уверенностью сказать, что, даже несмотря на значительные организационные и социально-экономические сложности, женское население страны при особом желании вполне может быть подвергнуто этому методу исследования, требующему значительно меньших затрат, чем при лечении таких заболеваний, как рак шейки матки и рак эндометрия. Если скрининг, профилактические обследования и ранняя диагностика этих патологий достаточно легко осуществимы в силу их анатомических особенностей, то значительно сложнее обнаружить предопухолевую и опухолевую аномалию придатков матки. Сразу следует оговориться, что в работах зарубежных авторов последнего десятилетия была показана ведущая патогенетическая роль маточной трубы в возникновении рака яичников, поэтому мы сочли целесообразным в последующем называть опухоли этих локализаций как опухоли придатков матки.

Вышеперечисленные сложности в диагностике и терапии злокачественных опухолей придатков матки вынудили онкологов продолжить поиск новых подходов к пониманию и оптимизации этой сложной проблемы.

Опухоли одной и той же локализации могут быть наследственными и ненаследственными (спорадическими), поскольку первоначальная мутация, необходимая для инициации канцерогенеза, может произойти как в половой (герминальной), так и в соматической клетке. При этом герминальная мутация с большой вероятностью может быть унаследована и присутствовать во всех соматических клетках потомков, в то время как соматическая мутация, как правило, не наследуется [3].

Значительным шагом в этом направлении явилось, как известно, открытие мутаций генов, связанных с наследственностью. В настоящее время принято считать, что около 20% больных злокачественными опухолями придатков матки страдают семейными формами этих новообразований, а это практически каждая пятая пациентка [4, 5, 6].

В конце предыдущего и в начале текущего столетия было открыто и клонировано множество генов (*BRCA1,2, TP53, CHEK2, MLH1, MSH2* и др.), герминальные мутации в которых обуславливают наследственную предрасположенность к тем или иным формам злокачественных опухолей. До сих пор механизм канцерогенеза рака яичников до конца не ясен: пути передачи «сигналов» трансформации клеток раскрыты, но лишь частично, выявлены некоторые рецепторы факторов роста (*RAS, AKT-2, P13-киназы, EGF-R, ERB-B2*), выделены гены супрессоры (*P53, DAB2, NOEY2, LOT1*). Кроме известных *BRCA1,2, TP53, CHEK2, PTEN, BRAF, KRAS, Her2, c-myc, Akt, P16* и др. к настоящему моменту обнаружены еще 54 гена, в той или иной степени влияющие на развитие рака яичников [7].

Генетический риск развития аналогичных заболеваний для ближайших родственников (сестер, дочерей) составляет около 50%, что важно знать уже с позиций клиницистов. При наличии мутации гена *BRCA1* риск возникновения рака придатков матки возрастает до 40–60%; при мутации гена *BRCA2* — до 20%. Мировой опыт наглядно показывает, что осуществление профилактических мероприятий у практически здоровых носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* позволило значительно снизить заболеваемость т.н. «раком яичников» на 97% [8, 9, 10].

Исследователи впервые усомнились в правильности своих суждений о происхождении «рака яичников», когда после профилактических тубовариоэктомий у женщин с мутациями генов *BRCA1,2* в исследованных тканях в 2–17% отмечалось опухолевое поражение фимбрий маточной трубы, принятое в дальнейшем первичным очагом в процессе малигнизации. Причем дисплазия эпителия фимбриального отдела маточных труб, как предвестника малигнизации, отмечалась в 100% наблюдений [11, 12].

Более того, в дальнейших работах было констатировано, что первые признаки дисплазий слизистых маточных труб («*dysplastic changes of tubal epithelium*») появлялись значительно раньше, чем на поверхности яичников и в инклюзионных кистах. Интересными оказались также результаты, указывающие, что у 50% женщин с мутациями генов *BRCA1,2* была подтверждена практически идентичная иммуно-морфологическая картина новообразований слизистых маточных труб и серозных низкодифференцированных опухолей яичников [13].

Salvador S. с соавт. продвинулись еще дальше. Результаты их исследования показали, что у больных уже несемейным «раком яичников» и перитонеальной низкодифференцированной серозной карциномой в 35–70% наблюдений в послеоперационном материале были обнаружены клетки интраэпителиальной карциномы маточных труб [12].

Исследования с использованием FISH реакции подтвердили, что интраэпителиальные карциномы фимбриальных отделов маточных труб могут быть основными источниками низкодифференцированных опухолей как у пациенток-носительниц мутаций генов *BRCA1/2*, так и у лиц без генетической предрасположенности.

Из вышеприведенного следует, что выполнение профилактических аднексэктомий, проводимых женщинам с мутациями генов *BRCA1/2* и отягощенной онкологической наследственностью, является одним из самых эффективных направлений по значительному снижению частоты рака придатков матки. Провоцирующее влияние мутаций генов *BRCA1/2* на развитие опухолей не ограничивается только придатками матки. Хорошо известна их роль в патогенезе рака молочной железы: при мутации гена *BRCA1* риск заболевания увеличивается на 39%, при мутации *BRCA2* — до 72%. С нашей точки зрения, чрезвычайно смелый и вызывающий уважение поступок А. Джולי всколыхнул мировую общественность, заставив многих пройти скрининговое генетическое обследование, решиться на проведение профилактических операций, которые уже доказали свою безусловную эффективность.

Но возникает резонный вопрос, какова дальнейшая тактика ведения и реабилитация пациенток, которые подверглись профилактическим операциям, и особенно женщин молодого возраста? Эта проблема настолько многогранна, что затрагивает хирургические, терапевтические, гормональные, психологические, социально-экономические и другие чрезвычайно важные области жизни женщины.

Одним из наиболее эффективных методов реабилитации считают менопаузальную гормональную терапию (МГТ), которая позволяет частично восполнить дефицит половых гормонов, что, в свою очередь, действительно приводит к улучшению общего состояния больной и обеспечивает профилактику поздних обменных нарушений. Однако, несмотря на то, что такие методы реабилитации на сегодняшний день являются стандартами в большинстве высокоразвитых стран мира, в России они

внедряются с большой осторожностью, поскольку в нашей стране уже само слово «гормон» вызывает необоснованные страхи и сомнения не только у пациенток, но и у части медицинского сообщества. Это связано, прежде всего, с низкой информированностью населения, в том числе и врачей, о современных возможностях, а также недоступностью информации о безопасности и эффективности такого лечения, связанного с онкологическими рисками. Очевидно, что позиция отечественных специалистов в отношении профилактических операций и менопаузальной гормональной терапии должна быть подвергнута кардинальному пересмотру.

Следует напомнить, что в течение длительного времени, начиная с еще с середины прошлого столетия, преобладали наблюдательные исследования, касающиеся использования МГТ, которые подтвердили эффективность последней. Хотя и временную, но некоторую смуту внесли результаты крупного рандомизированного плацебо-контролируемого американского исследования WHI, под влиянием которых произошло резкое снижение применения МГТ в большинстве стран мира (Women's Health Initiative, 2002). Рекомендуемый отказ от МГТ связывался с повышением частоты заболеваемости онкологической патологией органов репродуктивной системы. После публикации результатов WHI за последние 10–12 лет увеличилась частота острых сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся ведущей причиной смерти [14]. Более того, только на территории США за этот период диагностировалось дополнительно более 43 000 остеопоротических переломов костей в год, а также отмечалось отрицательное влияние на качество жизни [14]. Исследование WHI было прервано из-за некорректной оценки его результатов, поскольку при этом не были учтены возраст, исходное состояние здоровья и длительность постменопаузы женщин-участниц, а также типы и дозы препаратов [14].

Поэтому в последние годы проводилась переоценка результатов исследования WHI, основанная на данных новых клинических исследований. Ключевым поворотным моментом в этом процессе стало организованное Международным обществом по менопаузе (International Menopause Society, IMS) совещание по вопросам глобального консенсуса, которое состоялось в Париже в ноябре 2012 г., с последующей публикацией кратких Положений консенсуса (Global Consensus Statement) [14].

К 2016 г. очень своевременно были подготовлены новые, более детальные рекомендации IMS

по МГТ и ведению женщин в пре- и постменопаузальном периоде, в том числе были рассмотрены онкологические риски и возможности использования МГТ у онкологических больных [15]. Теперь каждый раздел содержит короткое резюме по ключевым положениям темы и краткое изложение того, каким образом были выявлены и оценены использованные доказательства. Важно отметить, что данные рекомендации теперь включают степени рекомендательности, уровни доказательности и некоторые практические «Принципы надлежащей практики».

На наш взгляд, для клиницистов, естественно, особый интерес представляют разделы рекомендаций, посвященные порой достаточно дискуссионным вопросам МГТ и возможным онкологическим рискам.

**Рак молочной железы.** Частота развития рака молочной железы в разных странах различна. Поэтому имеющиеся в настоящее время данные не могут быть применимы повсеместно. Степень связи между раком молочной железы и МГТ остается неоднозначной. Исследование WHI по применению комбинации эстроген + прогестаген и ряд других крупных наблюдательных исследований показали увеличение риска не менее, чем через 5 лет непрерывного применения, предполагая возможное стимулирующее влияние на уже существующие опухоли [16–22]. Однако после переоценки результатов с учетом других факторов риска статистическая значимость более не достигалась [17]. Комбинированная МГТ может повышать плотность молочных желез, что осложняет маммографический скрининг [16]. Возможное повышение риска возникновения рака молочной железы (РМЖ), связанное с МГТ, невелико и оценивается в менее чем 0,1% в год, или < 1,0 случая на 1000 женщин на год использования. Этот риск сопоставим или даже ниже, чем риск при таких факторах риска, связанных с образом жизни, как сниженная физическая активность, ожирение и употребление алкоголя. Данные, полученные в исследовании WHI, не показали повышения риска у женщин, впервые применяющих МГТ не более, чем 5–7 лет [17]. Исследование WHI также показало, что монотерапия ККЭ (конъюгированных конских эстрогенов) в течение 7,1 года снижала риск возникновения РМЖ и смертности у женщин после экстирпации матки с придатками [23]. Кроме того, большинство участниц исследования WHI имели избыточный вес, что также могло

повлиять на исходный риск развития РМЖ. В качестве эстрогенов использовались конъюгированные эстрогены, а не эстрадиол. Эти данные нельзя надежно экстраполировать на более молодых женщин или пациенток с меньшей степенью ожирения. Рандомизированное исследование, в котором бы напрямую сравнивались монотерапия эстрогенами и комбинированная МГТ, отсутствует, но на основании других ряда наблюдательных исследований, в том числе «Исследования здоровья медицинских сестер» (Nurses' Health Study), можно предположить, что длительное применение эстрогенов в виде монотерапии может ассоциироваться с небольшим увеличением относительного риска возникновения РМЖ у более молодых женщин без ожирения [20, 21, 24]. При этом потенциальный риск остается ниже, чем при комбинированной МГТ. В трех исследованиях было высказано предположение, что микронизированный прогестерон или дидрогестерон могут быть связаны с более низким риском возникновения РМЖ, чем синтетический прогестаген. Другое крупное европейское наблюдательное исследование показало, что микронизированный прогестерон или дидрогестерон, применяемые совместно с пероральным или трансдермальным эстрадиолом, могут быть более безопасны в отношении РМЖ, чем синтетические прогестагены [21]. Исследование случай-контроль, проведенное во Франции, также показало более низкий уровень риска при применении прогестерона, чем при применении синтетических прогестагенов [25]. В регистрационном исследовании, проведенном в Финляндии, сообщалось об отсутствии повышения риска при применении дидрогестерона после, по меньшей мере, 5 лет терапии по сравнению с синтетическими прогестагенами, применение которых было связано с небольшим повышением риска [26]. Доступные в настоящее время данные не позволяют предположить различия в риске между пероральным и трансдермальным путями применения эстрадиола [19]. Тем не менее в настоящее время недостаточно данных проведенных крупных клинических исследований для полной оценки возможной разницы в частоте развития РМЖ при использовании разных типов, доз и путей введения эстрогенов, типа прогестагена и применения андрогенов.

Ключевые положения:

- Риск возникновения РМЖ у женщин старше 50 лет, получающих МГТ, представляет собой сложную проблему.

- Повышение риска возникновения РМЖ связано, главным образом, с добавлением синтетического прогестагена к эстрогенной терапии (непрерывный комбинированный режим ККЭ + МПА) и зависит от ее длительности.

- Риск может быть ниже при применении микронизированного прогестерона или дидрогестерона, чем при использовании синтетического прогестагена.

- Риск возникновения РМЖ, связанный с проведением МГТ, невелик и неуклонно снижается после ее прекращения.

- Имеющихся в настоящее время данных по безопасности для показаний к назначению МГТ (монотерапии эстрогенами или эстроген-прогестагенных препаратов) женщинам, перенесшим РМЖ, недостаточно.

- До назначения МГТ следует оценить риски возникновения РМЖ, включая семейный анамнез.

- Возможно, высокий риск возникновения РМЖ, связанный с МГТ, может быть частично уменьшен путем проведения превентивных мер, направленных на коррекцию образа жизни (снижение массы тела, приема алкоголя и увеличение физической активности), и/или после проведения профилактических операций, особенно у женщин с отягощенным семейным анамнезом (носительницы мутаций генов *BRCA1/2*).

- У женщин, принимающих МГТ, следует проводить ежегодную маммографию.

**Рак эндометрия.** Известно, что при кровянистых выделениях из половых путей на фоне менопаузы в 1–14% наблюдений у женщин диагностируется атипичная гиперплазия или рак эндометрия [27]. Поэтому любая пациентка с кровотечением в постменопаузе, независимо от приема МГТ, нуждается в тщательном обследовании эндометрия. Несмотря на то, что «слепая» биопсия эндометрия по-прежнему остается адекватным первым шагом в диагностике заболевания, необходимо помнить, что при этом возможно получение ложноотрицательных или ложноположительных результатов, поскольку метод эффективен, если патологический процесс занимает более 50% полости матки [28, 29]. На сегодняшний день наиболее информативными методами диагностики патологии эндометрия считают соногистерографию с введением физиологического раствора или гистероскопию [28].

Что касается МГТ, то провоцирующая роль монотерапии эстрогенами в возникновении и гиперплазии/неоплазии эндометрия не вызывает

сомнений [30]. Риск, связанный с монотерапией эстрогенами, зависит от дозы препарата и продолжительности лечения [31]. Было показано, что добавление прогестерона в виде непрерывного комбинированного или циклического режима снижает риск возникновения неоплазии эндометрия, связанный с терапией эстрогенами [32]. Сдерживание прогрессирования индуцированной эстрогенами пролиферации в гиперплазию будет зависеть от дозы и продолжительности применения прогестерона. Монотерапия эстрогенами в течение одного года на 20% увеличивала частоту развития гиперплазии [33]. Циклическое применение прогестерона в течение более чем 10 дней в месяц снижает этот риск до значений, характерных для плацебо [32]. В то же время непрерывный комбинированный режим МГТ редко ассоциируется с гиперплазией эндометрия. В исследовании WHI при применении непрерывной комбинированной МГТ отмечалось статистически незначимое 19% снижение частоты гиперплазии эндометрия в сравнении с плацебо [34]. Адекватная защита эндометрия была продемонстрирована в исследовании PEPI на фоне МГТ с последовательным или непрерывным применением микронизированного прогестерона [33]. Однако в проспективном когортном исследовании EPIC отмечено увеличение случаев рака эндометрия при применении последовательной комбинированной МГТ, включающей эстрадиол/микронизированный прогестерон: ОШ 2,42 (95% ДИ 1,53–3,83) [35].

Ключевые положения:

- При кровотечении в постменопаузе всегда надо подразумевать «рак эндометрия, пока не доказано обратное».
- «Слепая» биопсия эндометрия приемлема для начального обследования, но надежна только в тех случаях, когда рак занимает более 50% поверхности эндометрия.
- Адекватными дозами микронизированного прогестерона, по-видимому, являются 200 мг в сутки в течение 10–14 дней при последовательной терапии и 100 мг в сутки при непрерывном комбинированном режиме, когда доза эстрадиола составляет 2 мг/50 мг и менее.
- Более высокие дозы прогестерона могут быть использованы для защиты эндометрия, если применяются более высокие дозы эстрадиола, а также у женщин с высоким индексом массы тела.
- Монотерапия эстрогенами вызывает повышение риска возникновения гиперплазии и рака

эндометрия, что зависит от продолжительности лечения и дозы.

- Для защиты эндометрия нужно использовать адекватные дозы и определенную продолжительность приема прогестерона.

Нельзя не обратить внимание на интригующие результаты, посвященные влиянию мутаций генов *BRCA1* на возникновение рака эндометрия, в особенности его серозного варианта. Несмотря на пока не очень убедительные данные, риск развития такого рака следует учитывать при обсуждении объема хирургического лечения при выполнении профилактических аднексэктомий у женщин с мутациями генов *BRCA* [36]. Заслуживают внимания данные National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), которые подтверждают, что рак эндометрия у женщин с мутациями генов *BRCA1/2* развивается в 10 раз чаще. С точки зрения онкологов целесообразно индивидуально подходить к объемам хирургического вмешательства, расширить показания к более радикальным операциям, особенно для больных, находящихся в менопаузе.

**Рак придатков матки (яичников).** В рекомендациях IMS 2013 года сказано, что «длительная монотерапия эстрогенами может быть связана с небольшим атрибутивным риском рака яичников, равным 0,7 на 1 000 женщин в течение 5 лет применения, в то время как при применении комбинированной Э+П терапии отмечается значимо меньший риск, либо он полностью отсутствует» [37].

Впоследствии был опубликован мета-анализ 52 исследований, сфокусированный главным образом на 17 исследованиях последующего наблюдения, в котором был сделан вывод, что МГТ (как монотерапия эстрогенами, так и Э+П) повышает риск возникновения РЯ в целом в 1,2–1,4 раза. Этот риск сохраняется, если гормональная терапия проводилась менее 5 лет назад, и даже если она продолжалась менее 5 лет [39]. Чаще всего при этом отмечают повышенный риск возникновения серозных или эндометриоидных опухолей. При применении МГТ в течение 5 лет у женщин в возрасте 50 лет атрибутивный риск был представлен одним дополнительным случаем на 1 000 пациенток, получающих МГТ, и одной дополнительной смертью на 1 700 пациенток.

Предположение, что повышенный риск «в какой-то мере или полностью вполне может быть причинным», вызвало значительный общественный

резонанс, в связи с его неясностью. Однако обоснованность подобных данных была поставлена под сомнение по следующим причинам:

- Вероятность того, что симптомы еще не диагностированного рака яичников (напр., диспареуния, симптомы со стороны мочевыделительной системы) были отнесены к проявлениям менопаузального периода и привели к применению МГТ.

- То есть: рак яичников «вызвал» текущее или предшествовавшее применение МГТ, а не наоборот.

- Вероятность того, что больные РЯ, получавшие МГТ, реже выбывали из последующего наблюдения, чем пациентки без онкологического заболевания.

- Включение в мета-анализ неизвестного количества женщин с удаленными яичниками, которые не имели факторов риска.

- Отсутствие информации относительно наличия в анамнезе гистерэктомии у 66% женщин;

- Сомнительная классификация гистологических подтипов рака яичников.

- Невозможность оценить влияние дозы гормональных препаратов.

- Отсутствие влияния продолжительности применения МГТ.

- Противоречивые результаты в 52 исследованиях.

- Отсутствие экспериментальных данных, подтверждающих участие МГТ в канцерогенезе яичников.

Таким образом, опубликованные расчеты показателя риска были поставлены под сомнение. В комментариях относительно РЯ и МГТ Gompel и Burger подсчитали, что у женщин в возрасте 50–54 лет абсолютный риск равен примерно 1 на 10 000 женщин в год, с исходной частотой 1,2 на 1 000 за 5 лет и абсолютным приращением 0,55 на 1 000 за 5 лет [39]. Для формулировки окончательного утверждения относительно риска возникновения РЯ необходимо получить дополнительные достоверные данные.

*Ключевое положение.* На основании существующих в настоящее время данных проведенных исследований взаимосвязь между МГТ и РЯ остается неизвестной.

**Рак шейки матки.** Установлено, что шейка матки весьма чувствительна к действию эстрогенов. Но какова же роль эстрогенов в канцерогенезе шейки, который ассоциируется с ВПЧ-инфекцией, в настоящее время непонятно. Изучение корреляции между МГТ и риском возникновения

рака шейки матки затруднено в гораздо большей степени, чем оценка гормональных контрацептивов, по двум основным причинам. Во-первых, МГТ используется преимущественно в экономически развитых странах, где заболеваемость низкая за счет проведения цитологического скрининга, и, во-вторых, женщины, принимающие МГТ, чаще посещают врача, чем не использующие ее.

Вместе с тем долгосрочные когортные исследования показали отсутствие повышения риска возникновения рака шейки матки при применении МГТ [40]. Единственные относительно объективные данные, касающиеся применения МГТ и рака шейки матки, были получены в двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях: в WHI и в исследовании влияния на сердце эстроген-прогестагенной заместительной терапии (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study — HERS). В исследовании WHI (группа комбинированной терапии) цитологические результаты оценивались в течение 6-летнего периода последующего наблюдения, при этом годовой показатель выявления цитологических отклонений был значимо выше в группе МГТ, чем в группе плацебо (ОШ 1,4; 95% ДИ 1,2–1,6) [41]. Недостоверно более высокая частота выявления цитологических отклонений (ОШ 1,4; 95% ДИ 0,9–2,0) имела место и в исследовании HERS среди женщин, получавших МГТ, но, так же как и в исследовании WHI, риск возникновения рака шейки матки повышен не был [42].

Любая связь между применением МГТ и аденокарциномой шейки матки остается неясной. Недавно в ретроспективном регистрационном исследовании, проведенном в Финляндии и изучавшем женщин в постменопаузе (n = 243 857), которые в течение 5 лет принимали МГТ, было выявлено увеличение риска возникновения аденокарциномы (СКЗ (стандартизованный коэффициент заболеваемости) 1,83; 95% ДИ 1,24–2,59), в то время как риск возникновения плоскоклеточного рака уменьшался (СКЗ 0,34; 95% ДИ 0,16–0,65) [43]. Однако исследования в этом направлении необходимо продолжать.

*Ключевые положения:*

- В рандомизированных контролируемых исследованиях WHI и в исследовании HERS не было выявлено увеличения риска возникновения рака шейки матки при применении МГТ.

- Долгосрочные когортные исследования показали отсутствие повышения риска рака шейки матки при применении МГТ.

Подводя итог полученной из рекомендаций–2016 информации по использованию МГТ, хочется отметить, что онкологические риски очень часто зависят от типа и режимов используемых гормонов, в частности прогестагенов.

В России зарегистрирован целый ряд препаратов, применяемых для МГТ (см. табл.).

Сравнивая различные типы прогестинов, можно сказать, что наиболее эффективными из них являются тримегестрол и нестерон. Но они доступны лишь в немногих странах. В частности, на фармацевтическом рынке РФ они не представлены. Далее в списке наиболее активных прогестинов располагается дезогестрел, но силу его прогестагенного эффекта, полученную *in vivo*, экстраполировать в клиническую практику нельзя, поскольку при этом меняются фармакологические параметры лекарственного средства. Одним из важнейших фармакокинетических параметров, определяющий конечный эффект препарата, является его биодоступность. Биодоступность различных прогестинов составляет от 40% до 100%. Прогестины, обладающие 100% биодоступностью, не нуждаются в активации в печени и создают более стабильные концентрации в крови. Для таких прогестинов не требуется «запас дозы» с учетом метаболических потерь при прохождении через печень. Биодоступность дезогестрела, который для осуществления биологических эффектов должен превратиться в 3-кето-дезогестрел, составляет от 40% до 60%. В результате сила его прогестагенного воздействия *in vivo* уступает левоноргестрелу (ЛНГ), обладающему биодоступностью 99–100%. Левоноргестрел — прогестаген выбора (с остаточной андрогенной активностью) при на-

личии климактерического синдрома с выраженной астенодепрессивной симптоматикой. Известно, что дефицит эстрогенов в перименопаузе приводит к снижению когнитивных функций ЦНС, что является преморбидным фоном для формирования тревожно-депрессивных расстройств, а ЛНГ усиливает экспрессию эстрогеновых рецепторов и BDNF (нейротропного фактора), тем самым снижая интенсивность апоптоза и увеличивая выживаемость нейронов [44]. Остаточная андрогенная активность позволяет дополнительно повысить качество жизни, улучшить когнитивные функции, работоспособность и сексуальное желание у таких женщин. Особенно это важно для пациенток с ранней (чаще хирургической) менопаузой, у которых, в отличие от естественной менопаузы, преимущественно наблюдается снижение синтеза всех половых стероидов, в том числе и андрогенов. Поэтому назначение препаратов, содержащих ЛНГ, предпочтительно женщинам с интактной маткой. Женщинам после экстирпации матки с придатками рекомендуется применять чисто эстрогенную терапию.

Кроме того, необходимо отметить, что сильная прогестогенная активность ЛНГ обеспечивает надежную защиту эндометрия у женщин с ациклическими маточными кровотечениями, и даже с гиперплазией в анамнезе.

К ЛНГ-содержащим препаратам относится **Климонорм®**. Это двухфазный эстроген-гестагенный препарат для циклической МГТ.

Его назначают:

- в период менопаузального перехода;
- в период преждевременной менопаузы;
- при состояниях, связанных с искусственно вызванной менопаузой (Синдром после искусственной менопаузы (МКБ-10));
- при гипогонадизме.

Этот препарат не оказывает существенного влияния на массу тела, стабилизирует артериальное давление, не нарушает функцию сосудистой стенки и гемостаз, не повышает уровень печеночных ферментов, не вызывает нарушений нормального липидного и углеводного обмена, хорошо переносится пациентками, не оказывает отрицательного влияния на состояние молочных желез при использовании в течение 5 лет.

В заключение хотелось бы вернуться к рассмотрению вопроса реабилитации молодых женщин с отягощенным генетическим анамнезом (носительниц мутаций в генах *BRCA1/2*), подвергшихся хирургической кастрации. Очевидно,

### Гормональные препараты для МГТ, зарегистрированные в России

Состав	Перерыв в приеме	Кровотечение
<i>Прогестагены и Эстрогены: комбинации для циклического приема</i>		
ЭСТРАДИОЛА ВАЛЕРАТ 2 мг (~1,53 мг эстрадиола) ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ 0,15 мг	7 дней	Да
ЭСТРАДИОЛ-17? 2 мг или 1 мг ДИДРОГИСТЕРОН 10 мг	Нет	Да
ЭСТРАДИОЛА ВАЛЕРАТ 2 мг (~1,53 мг эстрадиола), МЕДРОКСИПРОГЕСТРОН 10 мг	7 дней	Да
ЭСТРАДИОЛА ВАЛЕРАТ 2 мг ЦИПРОТЕРОНА АЦЕТАТ 2 мг	7 дней	Да



что преждевременная менопауза, согласно рекомендациям, у них начнется на 10–15 лет раньше, и протекать она будет более остро, чем у женщин в естественной менопаузе. К сожалению, проведенных в мире исследований, посвященных этой проблеме, крайне мало, а те, которые имеются, не дают однозначного ответа о возможности использования МГТ этой группой больных. В частности, остается открытым вопрос: не приведет ли длительное использование МГТ к увеличению заболеваемости злокачественными новообразованиями по сравнению с общей популяцией? Например, уже известно, что даже после профилактической аднексэктомии у носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* сохраняется риск возникновения перитонеального рака до 3–4%, а РМЖ — до 35–40%, что требует постоянного контроля.

Department of Medicine and Abramson Cancer Center University of Pennsylvania USA в 2009 г. было проведено исследование, которое показало, что профилактическая аднексэктомия у носителей мутаций в генах *BRCA1/2* снижает риск развития рака яичников на 85–96%, а рака молочной железы — на 50% [45]. При этом использование МГТ поможет облегчить симптомы хирургической менопаузы и особенно не влияет на сниженный риск развития рака молочной железы, обусловленный профилактической кастрацией. Другое проведенное в 2006 г. American Society of Clinical Oncology в США исследование включало 450 женщин, относящихся к группе высокого риска по возникновению РМЖ и РЯ. Все они подверглись профилактической аднексэктомии в возрасте до 40 лет. При этом 47% из них получали МГТ и предъявляли значительно меньше жалоб, связанных с менопаузой, чем женщины из этой же группы, но без МГТ ( $P < 0,05$ ). Вместе с тем, по сравнению с женщинами в естественной менопаузе, у молодых пользователей МГТ после овариэктомии вазомоторные симптомы были выражены более ярко ( $P < 0,01$ ) [46]. Согласно данным исследования, проведенного в 2011 году Department of Gynecology Oncology, University Health Network, University of Toronto в Канаде ( $n = 963$ ), профилактическая аднексэктомия стала по существу стандартом лечения по снижению онкологического риска у носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* [46, 47]. При этом, как и по рекомендациям NCI, они советуют выделять две категории носительниц этих мутаций: с преобладанием в семьях риска возникновения РМЖ или РЯ. Если все же в семье

преобладает накопление РМЖ, то от назначения МГТ следует воздержаться. Остальным женщинам из группы риска МГТ позволит значительно повысить их качество жизни [46, 47].

*Ключевые положения:*

- Профилактическая аднексэктомия на сегодняшний день является самым эффективным, но и агрессивным методом профилактики рака в группе высокого риска (носительницы мутаций в генах *BRCA1/2*).

- Удаление придатков матки, особенно до естественной менопаузы, может повлиять на некоторые аспекты качества жизни и здоровья этих женщин. Кратковременное применение МГТ поможет смягчить некоторые, но не все посткастрационные симптомы.

- Исследования долгосрочного качества жизни и здоровья после удаления придатков матки еще не завершены (на сегодняшний день в США только утвержден 20-летний протокол исследования качества жизни этих женщин, в том числе и на фоне применения МГТ (IRB)). В частности, остается неясным вопрос, будет ли длительное применение МГТ после аднексэктомии у носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* снижать последствия кастрационного синдрома и не приведет ли это к возрастанию риска возникновения РМЖ по сравнению с общей популяцией.

**Заключение.** Следует признать, что проблема реабилитации пациенток, подвергшихся профилактическим операциям и хирургической кастрации, на сегодняшний день стоит особенно остро. Хочется подчеркнуть, что пока мы не приблизимся, насколько это возможно на данном этапе, к пониманию патогенеза развития опухолей, надо быть крайне осторожными в выборе тактики ведения таких пациенток, даже несмотря на рекомендации ведущих мировых специалистов. Не имея четких критериев и не зная точно, какова вероятность возникновения тех или иных злокачественных опухолей у женщин, принимающих МГТ, целесообразно включить их в группы риска и проводить жесткий мониторинг на протяжении всей их жизни. И тем не менее, если усилиями врачей различных специальностей в ближайшие десятилетия этот вопрос будет максимально решен, то можно будет сказать, что наступила новая эра комплексного подхода в лечении онкологических заболеваний.

*ОШ* — отношение шансов.

*ДИ* — доверительный интервал.

*ОР* — относительный риск.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М., 2016.
2. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология. — 2012. — № 2. — С. 18–23.
3. Акуленко Л.В. Клиническая лекция: О наследственном раке органов женской репродуктивной системы // Онкогинекология. — 2012. — №1. — С. 24–31.
4. Risch H.A., McLaughlin J.R., Cole D.E. et al: Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: A kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst* 98:1694–1706, 2006.
5. Alfons Meindl, Nina Ditsch, Karin Kast et al. Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Dtsch Arztebl Int.* May 2011; 108(19): 323–330.
6. Nasim Mavaddat, Susan Peock, Debra Frost. Et al. Cancer Risks for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results From Prospective Analysis of EMBRACE. *Jnl of National Cancer Institute*, 2013. Volume 105, Issue 11, p. 812–822.
7. Hiu Wing Cheung, Glenn S. Cowley. *Natl Acad Sci USA*. 2011.
8. Medeiros F., Muto M.G., Lee Y., Elvin J.A., Callahan M.J., Feltmate C., Garber J.E., Cramer D.W., Crum C.P. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006, 30:230–236.
9. Kindelberger D.W., Lee Y., Miron A., Hirsch M.S., Feltmate C., Medeiros F., Callahan M.J., Garner E.O., Gordon R.W., Birch C. et al: Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 2007, 31:161–169.
10. Kurman R.J., Shih Ie M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2011, 42:918–931.
11. Zweemer R.P., vanDiest P.J., Verheijen R.H., Ryan A., Gille J.J., Sijmons R.H., Jacobs I.J., Menko F.H., Kenemans P. Molecular evidence linking primary cancer of the fallopian tube to BRCA1 germline mutations. *Gynecol Oncol* 2000;76:45–50.
12. Salvador S., Rempel A., Soslow R.A., Gilks B., Huntsman D., Miller D. Chromosomal instability in fallopian tube precursors or lesions of serous carcinoma and frequent monoclonality of synchronous ovarian and fallopian tube mucosal serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008, 110:408–417.
13. Piek J.M., van Diest P.J., Zweemer R.P., Jansen J.W., Poort-Keesom R.J., Menko F.H., Gille J.J., Jongma A.P., Pals G., Kenemans P., Verheijen R.H. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol.* 2001, 195:451–456.
14. Пресс-релиз Международной Ассоциации по Менопаузе от 5 июля 2012 года. [Press release of International Association of Menopause on July 5, 2012. (in Russian).]
15. Baber R.J., Panay N. & Fenton A. the IMS Writing Group (2016): 2016 IMS. Recommendations on women’s midlife health and menopause hormone therapy, *Climacteric*, DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166.
16. Chlebowski R.T., Hendrix S.L., Langer R.D., et al. WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women’s Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 289:3243–53.
17. 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;55:103–15.
18. Colditz G.A., Hankinson S.E., Hunter D.J., et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332:1589–93.
19. Bakken K., Fournier A., Lund E., et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2011;128:144–56.
20. Beral V. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–27.
21. Fournier A., Berrino F., Clavell-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107:103–11.
22. Chlebowski R.T., Anderson G.L., Gass M., et al. WHI Investigators. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 2010; 304:1684–92.
23. Anderson G.L., Chlebowski R.T., Aragaki A.K., et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women’s Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:476–86.
24. Chen W.Y., Manson J.E., Hankinson S.E., et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006; 166:1027–32.
25. Cordina-Duverger E., Truong T., Anger A., et al. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. *PLoS One* 2013; 8:e78016.

26. *Lyytinen H., Pukkala E., Ylikorkala O.* Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2009; 113:65–73.
27. *Gupta J.K., Chien P.F., Voit D., Clark T.J., Khan K.S.* Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:799–816.
28. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. Practice Bulletin no. 128. *Obstet Gynecol* 2012; 120:197–206.
29. *Guido R.S., Kanbour-Shakir A., Rulin M.C., Christopherson W.A.* Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med* 1995; 40:553–5.
30. *Woodruff J.D., Pickar J.H.* Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1213–23.
31. *Weiderpass E., Adami H.O., Baron J.A., et al.* Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1131–7.
32. *Lethaby A., Suckling J., Barlow D., Farquhar C.M., Jepson R.G., Roberts H.* Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD000402.
33. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996; 275:370–5.
34. *Anderson G.L., Judd H.L., Kaunitz A.M., et al.* Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290:1739–48.
35. *Allen N., Tsilidis K., Key T., et al.* Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* 2010; 172:1394–403.
36. *Catherine A. Shu, M.D.; Malcolm C. Pike et al.* Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations. *JAMA Oncol.* Published online June 30, 2016. doi:10.1001/jamaoncol.2016.1820.
37. *De Villiers T.J., Pines A., Panay N., et al.* International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013; 16:316–72.
38. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* 2015; 385:1835–42.
39. *Gompel A., Burger H.* A Commentary on a recent update of the ovarian cancer risk attributable to menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2015; 18:376–8.
40. *Marsden J., Sturdee D.* Cancer issues. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23:87–107.
41. *Yasmeen S., Romano P.S., Pettinger M., et al.* Incidence of cervical cytological abnormalities with aging in the Women's Health Initiative: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 108:410–19.
42. *Sawaya G.F., Grady D., Kerlikowske K., et al.* The positive predictive value of cervical smears in previously screened postmenopausal women: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Ann Intern Med* 2000; 133:942–50.
43. *Jaakkola S., Pukkala E., Lyytinen H.K., Ylikorkala O.* Postmenopausal estradiol-progestagen therapy and risk for uterine cervical cancer. *Int J Cancer* 2012; 131:E537–43.
44. *Jayaraman A., Pike C.J.* Differential effects of synthetic progestagens on neuron survival and estrogen neuroprotection in cultured neurons. *Mol. Cell. Endocrinol* 2014; March 25; 384(0): 52–60.
45. *Gabriel C.A., Tigges-Cardwell J., Stopfer J., Erlichman J., Nathanson K., Domchek S.M.* Use of total abdominal hysterectomy and hormone replacement therapy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy // *Familial Cancer* (2009) 8: 23–28.
46. *Lippman S.M., Hawk E.T.* Cancer prevention: from 1727 to Milestones of the past 100 years. *Cancer Res.* 2009; 69(13): 5269–84.
47. *De Villiers T.J., et al.* Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric*, 2013; 16: 203–204.

## АВТОРЫ

*Паяниди Юлия Геннадиевна*, доктор медицинских наук, с.н.с. отделения гинекологического, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, 115478, Каширское шоссе, 24. E-mail: paian-u@yandex.ru

*Payanidi Ulia Gennadievna*, Ph.D., gynecological department, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24. E-mail: paian-u@yandex.ru

*Жордания Кирилл Иосифович*, доктор медицинских наук, профессор, в.н.с. отделения гинекологического, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, 115478, Каширское шоссе, 24. E-mail: kiazoz2@yandex.ru

*Zhordania Kirill Iosifovich*, Prof., Ph.D., gynecological department, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24. E-mail: kiazoz2@yandex.ru