

## ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

**Представлен обзор о риске  
заболеваемости  
злокачественными опухолями на  
фоне заместительной  
гормонотерапии (ЗГТ) и  
возможности применения ЗГТ  
онкологическим пациентам, а  
также собственные результаты  
успешной ЗГТ в реабилитации  
больных раком шейки матки  
после хирургического и  
комбинированного лечения.**

Известно, что заместительная гормонотерапия (ЗГТ) является эффективной терапией ранних климактерических расстройств, а также профилактикой сердечно-сосудистых заболеваний, урогенитальных атрофий, остеопороза и болезни Альцгеймера у женщин постменопаузального возраста. Одним из сдерживающих моментов в назначении ЗГТ является опасение увеличения риска возникновения злокачественных опухолей, особенно рака молочной железы и половых органов. Злокачественные опухоли репродуктивных органов составляют от 35 до 45% в структуре онкологической заболеваемости женщин в развитых странах. В России в 1997 г. у 219 144 женщин впервые в жизни был установлен диагноз злокачественного новообразования, максимальное число заболевших были в возрасте 60-69 лет. Рак молочной железы является лидером в структуре онкологической заболеваемости, его удельный вес составил 18,4%, гинекологический рак занимает второе место (17,0%), третье место принадлежит колоректальному раку (11,2%) и четвертое – раку желудка (9,9%) [3].

За последние годы в мире накоплен значительный опыт в применении ЗГТ, что позволяет провести анализ некоторых исследований и сделать соответствующие выводы о возможном риске заболевания злокачественными опухолями женщин, а также о применении ЗГТ у онкологических пациенток.

**Рак молочной железы (РМЖ).** В течение многих лет причину развития РМЖ связывали исключительно с избыточной продукцией эстрогенов или некоторых их фракций. В пользу

“эстрогенной” гипотезы свидетельствуют полученные в эксперименте на животных опухоли молочной железы под воздействием химических канцерогенов при одновременном введении эстрогенов, а также случаи регресса первичной опухоли и метастазов РМЖ после овариоэктомии. Многочисленные эпидемиологические исследования также косвенно указывают на роль яичников в развитии РМЖ. Так, РМЖ чаще развивается у небеременевших, нерожавших, мало рожавших или поздно рожавших женщин (после 30 лет). Риск РМЖ увеличивается у женщин с ранним менархе (до 12 лет) и поздней менопаузой (после 50 лет). В последние годы длительность репродуктивного периода увеличилась в 2 раза (с 15-20 лет до 20-40 лет) при сокращении числа родов, т.н. “эстрогенное окно”. И тем не менее несмотря на многочисленные свидетельства о причастности эстрогенов к развитию РМЖ, по мнению ведущих специалистов [1, 2], эстрогены не являются канцерогенами в классическом смысле этого слова. Нет ни одного убедительного научного исследования, показавшего наличие высокого уровня классических эстрогенов у больных РМЖ по сравнению со здоровыми женщинами соответствующего возраста. Очевидно, для возникновения и роста РМЖ не обязательна избыточная продукция эстрогенов, достаточно их присутствие в обычных физиологических уровнях соответственного возраста. Канцерогенез представляет собой многостадийный процесс, и отдельный единовременный фактор не способен вызвать рак. В связи с этим в последние годы эстрогенам отводится роль на стадии промоции (развития) уже инициированного опухолево-

го процесса. Кроме того, необходимо помнить также об открытии в 90-х годах генов BRCA1 и BRCA2, что внесло ясность в наследственные формы у 10% больных РМЖ.

Начиная с 1970 г., более 50 когортных эпидемиологических исследований (выборочных, нерандомизированных) было опубликовано о ЗГТ и РМЖ, результаты которых были крайне противоречивыми и несопоставимыми по численности обследуемых и составу препаратов. К 90-м годам несколько мета-анализов этих исследований указали, что ЗГТ до 5 лет не увеличивает риск РМЖ, тогда как более длительное назначение способствовало росту РМЖ. Последний наиболее полный реанализ 51 эпидемиологического исследования, охватывающего 52 000 больных РМЖ и 108 000 женщин без РМЖ, показал, что относительный риск РМЖ составляет 1,31 для женщин, принимавших ЗГТ 5 лет и более [9]. Риск одинаков для различных видов применяемых эстрогенов (конъюгированных или 17 $\beta$ -эстрадиола). С 1980-х годов целью протективного действия на эндометрий в ЗГТ применяются прогестагены как в циклическом, так и в постоянном режимах. В первом крупномасштабном исследовании, проведенном в США по комбинированной ЗГТ [7], не было показано увеличения риска РМЖ при добавлении прогестина, хотя дальнейший мета-анализ выявил относительный риск 1,41 при длительной (более 5 лет) комбинированной ЗГТ. Различия американских исследований и европейских могут быть объяснены различиями в прогестинах, используемых в препаратах ЗГТ в странах Европы и США. В то же время в клиниках, где проводился опрос больных РМЖ, частота пациенток, получавших ранее ЗГТ, была такой же, как и в общей женской популяции страны [10, 21, 31]. Анализируя случаи РМЖ, развившиеся у пациенток, длительно принимавших ЗГТ, все кли-

ницисты [11, 21, 23] отмечают более прогностически благоприятное течение заболевания за счет высокой дифференцировки опухоли, меньших размеров и низкой потенции к метастазированию по сравнению с РМЖ у больных, ранее не получавших ЗГТ.

Таким образом, ЗГТ до 5 лет не увеличивает риска РМЖ, но, учитывая относительно повышенный риск РМЖ при длительной ЗГТ (более 5 лет), необходимо рекомендовать маммографию до начала ЗГТ и далее ежегодно. При этом надо помнить, что интерпретация маммограмм может быть затруднена из-за увеличения плотности ткани молочной железы на фоне ЗГТ [19].

Дискуссионным является вопрос о назначении ЗГТ больным РМЖ после излечения. Однако в настоящее время уже накоплен некоторый опыт в лечении климактерических расстройств у пациенток, ранее подвергавшихся лечению по поводу РМЖ. Несколько ретроспективных анализов исследований, включавших от 25 [35], 65 [32], 77 [8] до 146 больных РМЖ [6], не выявили ухудшения прогноза заболевания, т.е. увеличения риска рецидивов заболевания по сравнению с контрольными группами больных РМЖ, не получавших ЗГТ. Исходя из этого, авторы полагают, что недлительная ЗГТ может быть назначена больным РМЖ, имевшим начальные формы рака без метастатического поражения лимфатических узлов. Однако, учитывая тот факт, что длительная ЗГТ увеличивает риск РМЖ в популяции в 1,31-1,4, необходимы рандомизированные исследования по ЗГТ больным РМЖ. Такого рода пилотное исследование запланировано в Англии и Италии. Нужно также отметить, что больные РМЖ после излечения имеют в 2-5 раз выше риск РМЖ в контрлатеральной молочной железе, а женщины, у которых РМЖ развился в молодом возрасте, — в 10 раз.

## Гинекологический рак

### Рак эндометрия (РЭ).

В 70-е годы была отмечена отчетливая взаимосвязь между эстрогенной ЗГТ (ЭЗГТ) и увеличением риска РЭ. Впоследствии мета-анализ различных исследований [13] уточнил эту 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 ЭЗГТ, хотя он мог оставаться выше до 10 лет после прекращения ЭЗГТ [16]. В дальнейшем, с целью защиты эндометрия от пролиферативного влияния эстрогенов, в ЗГТ были включены прогестины. При добавлении прогестина риск РЭ зависел от длительности приема прогестина 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 [34]. Хотя, по данным Beresford S. et al [5], длительная комбинированная ЗГТ (5 лет и более) увеличивает риск РЭ в 2 раза. Развившийся РЭ на фоне ЗГТ так же, как и РМЖ, протекает менее агрессивно (в большинстве своем высокодифференцированный, IА стадии), и риск смерти от РЭ значительно ниже у получавших ЗГТ, чем у не получавших [29].

Другим спорным моментом остается вопрос о применении ЗГТ больными РЭ после радикального лечения. К 1998 году были известны три когортных исследования по использованию ЗГТ больными РЭ (153 больными) после радикальных экстирпаций матки с придатками [18, 26, 30]. В последнем сообщении в 1999 г. [33] приведены данные еще о 130 больных РЭ, получавших ЭЗГТ. Как и в предыдущих исследованиях, не было выявлено увеличения риска



Параметры	Значения для дивитрена (N=11)	Значения для дивигеля (N=15)
Диагноз: рак шейки матки (стадия - N больных)	0ст.-2, 1ст.-5, 2ст.-2, 3ст.-2	0ст.-0, 1ст.-5, 2ст.-4, 3ст.-1
Средний возраст(лет)	46,3±2,1	36,9±2,7
Средний послеоперационный период (нед.)	39,5±10,4	60,4±21,0
Средний ММИ* до лечения (баллы)	34,0±3,2	25,8±2,8
Средний ММИ через 6 мес. лечения	19,0±2,5	14,8±4,2

\* - модифицированный менопаузальный индекс

**ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ СИМПТОМОВ ПОСТОВАРИОЭКТОМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ НА ФОНЕ ЗГТ ДИВИТРЕНОМ И ДИВИГЕЛЕМ**

Таблица 2

Симптомы (ММИ в баллах)	Дивитрен (N=11)		Дивигель (N=10)	
	до лечения	через 6 мес.	до лечения	через 6 мес.
Психоэмоциональные	7,5±1,2	4,4±0,9	5,9±1,0	3,2±0,9
Нейровегетативные	18,2±1,3	8,8±1,1	13,1±1,8	6,8±1,7
Метаболические	8,4±1,7	5,8±1,1	6,8±1,0	4,8±2,1

рецидивов РЭ, однако для окончательного утверждения также необходимы рандомизированные исследования. Следует считать, что ЗГТ может быть назначена больным РЭ с благоприятным прогнозом при безрецидивном периоде более 5 лет после радикального лечения, а также больным саркомой матки, исключая эндометриальностромальные формы.

**Рак яичника (РЯ).** Более чем в 300 публикациях по ЗГТ и РЯ не отмечено роста заболеваемости РЯ на фоне приема ЗГТ. Только в 9 работах указано на некоторое увеличение риска с 1,15 до 1,27 при длительной ЗГТ [12]. В то же время в клиническом исследовании F. Guidozzi, A. Raponte [15], проведенном среди 130 больных РЯ, части из которых в послеоперационном периоде назначалась ЭЗГТ в течение 6-8 нед., не было отмечено негативного влияния на безрецидивный интервал и общую выживаемость по сравнению с больными, не получавшими ЭЗГТ.

**Рак шейки матки (РШМ).** РШМ не является гормонозависимой опухолью, в его этиологии основная роль отводится папилломавирусной инфекции, передаю-

щейся половым путем. При проведенном ретроспективном анализе риск инвазивного рака шейки матки у женщин, принимавших ЗГТ, оказался ниже, чем в общей популяции [4, 24]. Возможно, это связано с более тщательным скринингом, который проводится среди пациенток ЗГТ по сравнению со всей женской популяцией. Больные, подвергавшиеся хирургическому вмешательству в объеме радикальных расширенных экстирпаций матки с придатками по поводу РШМ, являются кандидатами для назначения ЭЗГТ для ликвидации явлений постовариоэктомического синдрома. Наш небольшой опыт применения ЗГТ дивитреном (эстрадиол валерат + медроксипрогестерон ацетат) и дивигелем (17β-эстрадиол) больным РШМ (21 больных) в различные сроки после хирургического или комбинированного лечения (операция + облучение) представлен в табл. 1 и 2. Через 6 мес. приема препаратов модифицированный менопаузальный индекс (ММИ) снизился более чем на 40% (на 45,0% - для дивитрена и 42,4% - для дивигеля). Положительная динамика в лечении постовариоэктомического син-

дрома характеризовалась в первую очередь снижением почти на 50% выраженности психоэмоциональных и нейровегетативных симптомов. Изменение ММИ при оценке метаболических изменений также указывал 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 у 11 больных, получавших дивитрен, отмечено снижение на 20% уровня ФСГ (71,2±11,7 до 57,1±17,9 мМЕ/л), при одновременном повышении на 48% уровня эстрадиола (31,4±7,3 до 58,8±27,9 пг/мл),  $p>0,05$ . 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% ( $4,0 \pm 0,38$  до  $3,25 \pm 0,38$ ),  $p > 0,05$ . Ни у одной больной за время проведения ЗГТ и далее в течение последующих 12 мес. не отмечено рецидива заболевания. По данным Е. Ploch [27], 5-летняя выживаемость больных РШМ, получавших ЗГТ и не получавших ЗГТ, была одинаковой. В настоящее время в наших онкологических клиниках больным РШМ после радикального хирургического лечения, уже в раннем послеоперационном периоде, назначается ЭЗГТ дивигелем, эстрофемом, прогиновой, климара, а также комбинированной ЗГТ дивигиной, фемостоном, циклопрогиновой.

#### **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 по изучению риска колоректального рака на фоне ЗГТ [14, 17, 22, 28] отмечается статистически достоверное снижение на 30-40% заболеваемости среди получавших ЗГТ. В опубликованном в 1996 году отчете о статистическом исследовании в Швеции по заболеваемости и смертности среди женщин, получавших и не получавших ЗГТ [25], также указывается на значительное снижение заболеваемости колоректальным раком, небольшое снижение частоты гепатоцеллюлярного и церебрального рака и на отсутствие влияния ЗГТ на частоту меланом, рака легких и почек.

Представленные материалы свидетельствуют о возможности не только широкого применения ЗГТ в общей женской популяции, но и в реабилитации части онкологических больных после их из-

лечения при проведении тщательного динамического наблюдения. Тем не менее необходимо продолжение кооперированных научно-клинических исследований по изучению онкологических аспектов ЗГТ.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Тюляндин С.А. Современное лекарственное лечение местно-распространенного и метастатического рака молочной железы. - СПб., "Грифон". - 1997. - 254 с.
2. Семиглазов В.Ф. Проблемы рака молочной железы на пороге XXI века (актовая речь, посвященная 70-летию образования НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова МЗФ). - СПб. - 1997. - 16 с.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ременник Л.В. Злокачественные новообразования в России в 1997 г. - Москва. - 1999. - 288 с.
4. Adami H.O. et al. Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy // *Inter. J. Cancer.* - 1989. - Vol. 44. - P. 833-9.
5. Beresford S.A., Weiss N.S., Voigt L.F., McKnight. Risk of endometrial cancer in relation to use of estrogens combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women // *Lancet.* - 1997. - Vol. 349. - P. 458-61.
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 IV. // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* - 1998. - Vol. 17. - P. 130.
7. 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. - Vol. 332. - P. 1589-93.
8. Di Saia P.J., Groesen, Kurosaki T. et al. Hormone replacement therapy in breast cancer survivors: A cohort study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1996. - Vol. 174. - P. 1494-8.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 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. 1047-59.
10. Franceschi S. Replacement therapy in menopause and risk for breast tumors // *Ann. 1st Super Sanita.* - 1997. - Vol. 33 (2). - P. 207-11.
11. Gambrell R.D. Hormone replacement therapy and breast cancer risk // *Arch. Fam. Med.* - 1996. - Vol. 5 (6). - P. 341-8.
12. Garg P.P., Kerlikowske K., Subak L., Grady D. Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* - 1998. - Vol. 92 (3). - P. 472-9.
13. Grady D., Ernster V.L. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: A meta analysis // *Obstet. Gynecol.* - 1995. - Vol. 85. - P. 304-13.
14. Grodstein F., Martinez M.E., Platz E.A. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma // *Ann. Intern. Med.* - 1998. - Vol. 128 (9). - P. 705-12.
15. Guidozzi F., Paponte A. Estrogen replacement therapy in ovarian cancer survivors // *Inter. J. Gynec. Cancer.* - 1999. - Vol. 9. - P. 5.
16. Hulka B.S. Links between hormone replacement therapy

and neoplasia // *Fertil. Steril.* - 1994. - Vol. 62 (2). - P. 168-75.

17. Kampman E., Potter J.D., Slattery M.L. et al. Hormone replacement therapy, reproductive history and colon cancer: multicenter, case-control study in the United States // *Cancer Causes Control.* - 1997. - Vol. 8 (2). - P. 146-58.

18. Lee R.B., Bulka T.W., Park R.C. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma // *Gynecol. Oncol.* - 1990. - Vol. 36. - P. 189-91.

19. Leung W., Goldberg F., Zee B., Sterns E. Mammographic density in women on postmenopausal hormone replacement therapy // *Surgery.* - 1997. - Vol. 122 (4). - P. 669-73.

20. Levi F., Lucchini F., Pasche C., La Vecchia C. Oral contraceptives, menopausal - Vol. 5 (4). - P. 259-66.

21. Magnusson C., Holmberg L., Norden T. R. et al. Prognostic characteristics in breast cancers after hormone replacement therapy // *Breast Cancer Res. Treat.* - 1996. - Vol. 38 (3). - P. 325-34.

22. Newcomb P.A., Storer B.E. Postmenopausal hormone use and risk of large -bowel cancer (see comments) // *J. Natl. Cancer Inst.* - 1995. - Vol. 87 (14). - P. 1067-71.

23. O'Connor I.F., Shembekar M.V., Shousha S. Breast carcinoma developing in patients on hormone replacement therapy: a histological and immunohistological study // *J. Clin. Pathol.* - 1998. - Vol. 51 (12). - P. 935-8.

24. Parazzini F. et al. Case-control study of oestrogen replacement therapy and risk of cervical cancer // *Br. Med. J.* - 1997. - Vol. 315. - P. 85-8.

25. Persson I., Yven J., Bergkvist

L., Shairer C. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy: Long-term follow up of a Swedish cohort // *Inter. J. Cancer.* - 1996. - Vol. 67. - P. 327-32.

26. Peters G.N., Jones S.E. Estrogen replacement in breast cancer patients: time to change? // *Proc. 32<sup>nd</sup> Annual Meeting Amer. Soc. Clin. Oncol.* - Vol. 15. - P. 148.

27. Ploch E. Hormone replacement therapy in patients after cervical cancer treatment // *Gynecol. Oncol.* - 1987. - Vol. 26. - P. 169-77.

28. Potter J.D., Bostick R.M., Grandits G.A. et al. Hormone replacement therapy is associated with lower risk of adenomatous polyps of the large bowel: the Minnesota Cancer Prevention Research Unit Case-Control Study // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* - 1996. - Vol. 5 (10). - P. 779-84.

29. Rakar S. Hormone replacement therapy (HRT) and cancer of the endometrium, cervix, vagina, vulva and non-gynecological // *Eur. J. Gynecol. Oncol.* - 1999. - XX. - P. 7-8.

30. Roy J.A., Sawka C.A., Pitchard K.I. Hormone replacement therapy in women with breast cancer: do the risks outweigh the benefits? // *J. Clin. Oncol.* - 1996. - Vol. 14. - P. 997-1006.

31. Stanford J.L., Weiss N.S., Voigt L.F. et al. Hormone replacement therapy and breast cancer: what are the facts? // *Med. J. Aust.* - 1995. - Vol. 163 (9). - P. 483-5.

32. Stoll B.A. Hormone replacement therapy in women treated for breast cancer // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* - 1993. - Vol. 25. - P. 1909-13.

33. Suriano K., McHale M., Re A.,

Di Saia P. Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients does not increase recurrence risk // *Inter. J. Gynec. Cancer.* - 1999. - Vol. 9. - P. 83.

34. Voigt L.F. et al. Progestagen supplementation of exogenous estrogens and risk of endometrial cancer // *Lancet.* - 1991. - Vol. 338. - P. 274-7.

35. Wile A.G., Opfell R.W., Magileth D.A. Hormone replacement therapy in previously treated breast cancer survivors // *Am. J. Surg.* - 1993. - Vol. 165. - P. 372-5.