



Т.А. ПРОКОПЬЕВА, Е.Е. ГОРБУНОВА

Ижевская государственная медицинская академия

615.03:618.19:616-006

Заместительная гормональная терапия и рак молочной железы

Прокопьева Татьяна Александровна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии

426000, г. Ижевск, ул. Труда, д. 3, тел. 8-912-452-17-42, e-mail: gor-a@udmnet.ru

Представлены современные данные об эффектах эстрогенов и прогестерона на ткань молочной железы, уточнена роль этих гормонов в патогенезе рака молочной железы. Освещены факторы риска рака молочной железы и, в том числе, показана роль заместительной гормональной терапии. Обсуждена проблема эстроген-заместительной терапии у женщин, перенесших это заболевание. Даны комментарии с целью минимизации потенциальных неблагоприятных эффектов гормональной терапии.

Ключевые слова: эстрогены, менопауза, заместительная гормональная терапия, рак молочной железы.

T.A. PROKOPYEVA, E.E. GORBUNOVA

Izhevsk State Medical Academy

Hormone replacement therapy and breast cancer

The lecture presents modern findings on the effects of estrogens and progesterone on mammary tissue. The role of these hormones in the pathogenesis of breast cancer is defined more precisely. Risk factors for breast cancer are described and the role of hormone replacement therapy is demonstrated. The problem of estrogen replacement therapy in women who suffered breast cancer is discussed. Comments are given for minimizing potential unfavourable effects of hormone replacement therapy.

Keywords: estrogens, menopause, hormone replacement therapy, breast cancer.

Исследования последних лет продемонстрировали, что вероятность развития таких нарушений, как остеопороз или атеросклероз, генетически детерминированы, поэтому многие пациентки после наступления менопаузы уже имеют латентные признаки заболеваний [1, 2]. Менопауза является четко определяемым биологическим понятием, характеризующимся последней менструацией и стойкой гипоестрогемией, которая является предвестником ряда потенциальных проблем. Многие современные женщины, желая сохранить качество жизни, осознают необходимость своевременного изменения образа жизни и использования профилактических мер, в том числе и медикаментозных, для предупреждения ряда заболеваний старшего возраста. Важнейшим патогенетическим методом лечения расстройств, связанных с наступлением естественной или искусственной менопаузы, является заместительная гормональная терапия (ЗГТ) эстроген- или эстроген-гестагенсодержащими препаратами. Актуальность многостороннего изучения и совершенствования методов ЗГТ обусловлена неуклонным увеличением в мире и в России популяции женщин постменопаузального возраста [2, 3].

В последние 30 лет в клинической практике препараты ЗГТ стали использовать на долговременной основе с лечебной и профилактической целью. Доказан положительный эффект

ЗГТ при климактерических нейро-вегетативных, психоэмоциональных расстройствах, урогенитальной атрофии [4]. Результаты обсервационных исследований свидетельствуют о наличии защитного эффекта ЗГТ в отношении сердечно-сосудистой системы при начале ее применения в перименопаузальном периоде [3-6]. ЗГТ достоверно подавляет резорбтивную активность костной ткани в постменопаузальном периоде и предотвращает потери костной массы как у здоровых женщин, сохраняя минеральную плотность кости, так и при остеопении, повышая плотность костной ткани [3, 4, 7]. При длительном применении ЗГТ обладает эффектом сохранения когнитивных функций [2-4]. Эстрогены улучшают эмоциональное состояние у женщин после менопаузы и уменьшают синтез бета-амилоидного пептида в нейронах при болезни Альцгеймера [3]. Есть данные, подтверждающие, что применение этой терапии может также снижать риск колоректального рака [2, 4]. Постепенно накапливается мировой и отечественный опыт, свидетельствующий о несомненной пользе эстрогензаместительной терапии в отношении снижения частоты общей заболеваемости и смертности [2]. Однако существуют не только доказательства исключительной важности ЗГТ для коррекции расстройств менопаузы, но и потенциальной опасности последствий этой терапии [8, 9]. Вопрос оценки степени пользы и риска при долгосрочной ЗГТ



из-за реакции гормонозависимых органов-мишеней на проводимое лечение до конца не решен [3, 4].

Среди органов-мишеней молочная железа, отражающая состояние гормонального гомеостаза, является наиболее проблемной [10, 11]. Молочные железы относятся к органам репродуктивной системы женщины и являются мишенью для действия различных гормонов (яичниковых, гипофизарных, надпочечниковых, тиреоидных, гормонов поджелудочной железы и жировой ткани), а также биологически активных веществ (простагландинов, биогенных аминов, факторов роста, цитокинов и др.) [4]. Нарушения гормонального статуса часто сопровождаются изменениями морфологической структуры молочных желез. Молочная железа является органом, строение которого меняется соответственно возрасту и репродуктивному анамнезу. Эти изменения реализуются не только на уровне фенотипа, но также и на генетическом уровне. К числу этих изменений относится и феномен регрессии молочных желез, которому после наступления менопаузы подвергаются молочные железы и у рожавших, и у нерожавших женщин.

Эта регрессия характеризуется относительным повышением количества долек 1-го типа (наименее дифференцированы) и соответствующим снижением долек 2-го и 3-го типов (более дифференцированных). К 50 годам при преобладании долек 1-го типа особенности репродуктивного анамнеза накладывают отпечаток на происходящие в молочных железах изменения и их онкогенный потенциал. У женщин, рожавших в молодом возрасте, ткань молочных желез подвергается выраженной дифференцировке, тогда как у нерожавших женщин развитие долек молочных желез в течение жизни крайне редко соответствует 3-му и 4-му типу. Клетки долек 1-го и частично 2-го типов характеризуются наивысшей пролиферативной активностью, определяемой по способности реагировать с антигенами Ki 67 (ядерного маркера пролиферации). Дольки 1-го и 2-го типов содержат также большее количество эстрогеновых рецепторов (ЭР+) и прогестероновых рецепторов (ПР+) железистых элементов. Степень дифференцировки молочных желез оказывает большое влияние на экспрессию рецепторов половых стероидных гормонов и пролиферативную активность эпителия. Следовательно, молочные железы этих двух групп женщин представляют собой различные в биологическом отношении и по восприимчивости к канцерогенезу структуры [4, 12].

Рациональное отношение к использованию ГТ требует знания факторов риска рака молочной железы (РМЖ).

Причины, определяющие повышение риска развития РМЖ (Dumitrescu R.G., Cotaria I., 2005): [12]

- Проживание в определенных географических областях (Западная Европа, США)
- Увеличение возраста женщины
- Наличие в анамнезе «семейного» РМЖ
- Мутации генов BRCA1 и/или BRCA2
- Мутации генов с высокой пенетрантностью (p53, ATM, NBS1, LKB1)
- Действие ионизирующего излучения, особенно в детском возрасте
- Наличие предраковых заболеваний молочной железы с высоким риском малигнизации
- Раннее менархе (до 12 лет)
- Поздняя менопауза (после 54 лет)
- Отсутствие беременностей и родов в анамнезе
- Возраст при рождении первого ребенка 30 и более лет
- Высокая плотность ткани молочной железы, выявленная при маммографическом исследовании
- Заместительная гормональная терапия

- Использование пероральных контрацептивов
- Высокий уровень инсулина и/или ИФР-1 в крови
- Высокий уровень пролактина в крови
- Злоупотребление алкоголем
- Ожирение в постменопаузальном периоде
- Пища с высоким содержанием мяса и насыщенных жирных кислот
- Полиморфизм генов с низкой пенетрантностью
- Высокий социально-экономический статус

При сравнении значимости факторов риска РМЖ установлено, что риск его соответствует таким «невинным» факторам, как раннее менархе и поздняя менопауза. За исключением семейного анамнеза РМЖ почти все установленные факторы риска рака имеют гормональный компонент, включая репродуктивные факторы, антропометрические данные, употребление алкоголя [4, 12]. Следует отметить, что в структуре РМЖ гормонально-зависимый рак доминирует над гормонально-независимым и наследственно обусловленным [12]. В настоящее время достоверно установлено, что избыточная продукция эстрогенов в яичниках или локально в молочных железах, а также длительная и чрезмерная стимуляция эстрогенами клеток молочных желез являются независимыми факторами риска развития рака молочной железы [13].

Эстрогены и РМЖ

Доказательство того, что РМЖ — гормонально-зависимая опухоль и важнейшая роль в механизмах канцерогенеза принадлежит половым стероидам, было получено в конце XIX века, когда английский хирург George Beatson описал регрессию злокачественной опухоли молочной железы у пациентки после выполненной двусторонней овариэктомии [12]. Риск развития РМЖ у женщин, первая менструация у которых наступила в возрасте 12 лет и раньше, возрастает в 1,5 раза по сравнению с женщинами, менархе у которых появилось в 14-летнем возрасте и старше. При раннем менархе увеличивается продолжительность воздействия эстрогенов и прогестерона на недостаточно дифференцированные клетки долек I и II типов молочных желез. В группе женщин с первой беременностью, закончившейся деторождением в возрасте 30 лет и старше, риск возникновения РМЖ возрастает в 1,9-3,5 раза по сравнению с женщинами, родившими ребенка в возрасте до 20 лет. Высокий риск обусловлен длительной эстрогенной стимуляцией клеток протоков молочных желез [4, 12, 13]. В процессе беременности под влиянием высоких концентраций эстрогенов и прогестерона в молочных железах появляется особая популяция эпителиальных клеток протоков — PI-MEC (от англ. Parity Induced Mammary Epithelial Cells — эпителиальные клетки молочных желез, появление которых индуцировано беременностью и родами). PI-MEC относительно устойчивы к действию канцерогенов и не подвергаются опухолевой трансформации. Одним из механизмов высокой устойчивости PI-MEC к действию канцерогенов является усиление экспрессии в этих клетках гена p53. При появлении повреждений ДНК в PI-MEC белок p53 активируется и очень эффективно выполняет свои функции: либо прекращает деление клетки и запускает механизмы репарации ДНК, либо запускает апоптоз [14].

Риск развития РМЖ снижается также при длительной лактации (на 4,3% за каждые 12 месяцев грудного вскармливания). Такой защитный эффект грудного вскармливания частично обусловлен уменьшением количества овуляторных менструальных циклов и менее значительной стимуляцией пролиферативной активности клеток молочной железы эстрогенами и прогестероном. Однако следует отметить, что РМЖ, выявленный либо во время беременности, либо вскоре после ее завершения, харак-



теризуется бурным ростом. Это объясняется сильным стимулирующим влиянием эстрогенов и прогестерона, образование которых во время беременности существенно возрастает, на трансформированные клетки молочной железы [12]. У женщин с менопаузой, наступившей в 55-летнем возрасте и старше, риск возникновения РМЖ увеличивается в 2 раза по сравнению с женщинами, менопауза у которых наступила в 45 лет или ранее. Высокий риск развития РМЖ при поздней менопаузе обусловлен длительной стимуляцией клеток молочных желез циркулирующими в крови эстрогенами и усилением локального образования эстрогенов в молочных железах. В то же время с увеличением возраста, особенно после 65 лет, несмотря на «выключение» функции яичников, риск развития РМЖ прогрессивно возрастает без применения экзогенных гормонов, что подтверждает существование локальных механизмов, не зависящих от уровня циркулирующих гормонов [4, 12, 13].

Локальное образование эстрогенов в опухолевых клетках молочной железы

Высокий локальный уровень содержания эстрогенов в ткани опухоли связывают с потреблением эстрогенов из общей циркуляции, с локальным синтезом эстрогенов в ткани опухоли или вокруг нее и с локальным метаболизмом эстрогенов [12, 13]. На долю ЭР+ приходится 1/3 всех опухолей молочной железы. Особая форма заболевания с ускоренным неконтролируемым ростом клеток молочной железы связана с гиперпродукцией рецептора человеческого эпидермального фактора роста второго типа (РЭФР-2), который присутствует на поверхности клеток. Экспериментальные данные, свидетельствующие о наличии в ткани молочной железы ферментов, участвующих в биосинтезе эстрогенов, подтвердили наличие локальных механизмов, поддерживающих высокую концентрацию эстрогенов в ткани молочной железы [4, 12].

Активность ключевых ферментов стероидогенеза в опухолевых клетках молочной железы существенно отличается от таковой в нормальных клетках: повышена активность ароматазы, 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа, что способствует увеличению локального образования эстрадиола. В опухолевых клетках молочной железы снижена активность эстроген-сульфатазы, в результате чего возрастает образование эстрона, который далее конвертируется в эстрадиол. Изменение активности этих ферментов обусловлено мутациями соответствующих генов, а также изменением их экспрессии под влиянием цитокинов, простагландинов, активных форм кислорода (АФК) и других веществ, продуцируемых опухолевыми клетками [12].

Механизмы стимуляции эстрогенами канцерогенеза в молочной железе

Гиперэстрогемия, а также усиление локальной продукции эстрогенов в опухолевых клетках приводит к активации механизмов канцерогенеза на всех его стадиях: [4, 12, 13, 15].

1. Эстрогены способствуют опухолевой трансформации клеток молочной железы, так как они, а также их метаболиты в некоторых условиях могут проявлять свойства «канцерогенов». В ходе первой, окислительной фазы биохимического превращения эстрогенов образуются их гидроксилированные метаболиты 16 α -гидроксиэстрон, 2-гидроксиэстрон, 2-гидроксиэстрадиол, 4-гидроксиэстрон и 4-гидроксиэстрадиол. Эти метаболиты в зависимости от характера их дальнейших химических превращений могут образовывать стабильные или нестабильные аддукты с ДНК. Восстановление 4-гидроксиэстрона и 4-гидроксиэстрадиола до гидроксихинонов и катехолов протекает с образованием больших количеств АФК, оказывающих мутагенное действие. Нарушения во второй фазе метаболизма

эстрогенов (взаимодействие их окисленных метаболитов с восстановленным глутатионом, серной кислотой или метильными группами) также могут способствовать возникновению мутаций в клетках молочных желез. Итогом этих мутаций может быть повреждение генов-супрессоров, протоонкогенов, генов, контролирующих апоптоз, а также генов, ответственных за репарацию ДНК (Rb, p53).

2. Под влиянием эстрогенов усиливается пролиферативная активность клеток протоков молочных желез, что создает условия для появления «ошибок», возникающих при репликации ДНК. Такое действие эстрогенов обусловлено повышением экспрессии клеточных протоонкогенов (с-Мyc). Высокие концентрации эстрогенов также способствуют нарушению функций белков-регуляторов клеточного цикла — циклинов и циклинзависимых киназ, повышающих пролиферативную активность опухолевых клеток.

3. Высокие концентрации эстрогенов и/или их метаболитов способствуют амплификации (усилению) гормональных сигналов. Увеличение экспрессии эстрогеновых рецепторов (преимущественно α -типа) в клетках опухоли молочной железы создает условия для лигандзависимой активации эстрогеновых рецепторов.

4. Эстрогены способствуют усилению экспрессии генов, кодирующих образование факторов роста (эпидермального фактора роста, трансформирующего фактора роста-1, инсулиноподобного фактора роста-1 и др.), а также рецепторов к факторам роста в опухолевых клетках. Кроме того, факторы роста способны активировать эстрогеновые рецепторы даже в отсутствие эстрогенов (т.н. лиганднезависимая активация эстрогеновых рецепторов).

5. Эстрогены также способствуют ангиогенезу в опухоли и ее метастазированию.

6. Эстрогены, прогестерон способны повышать активность теломеразы в опухолевых клетках. При каждом клеточном делении в нормальных клетках уменьшается длина теломера (повторяющихся нуклеотидных последовательностей ДНК) из-за неспособности фермента ДНК-полимеразы осуществлять полную репликацию ДНК с ее 3'-конца. При критическом укорочении теломер клетка теряет способность к делению. Однако в опухолевых клетках экспрессирован фермент теломераза, который достраивает теряющиеся теломеры. В результате опухолевые клетки приобретают способность к «неограниченному» количеству делений.

Вместе с тем эстрогены, хотя и принимают участие в патогенезе РМЖ, играют вспомогательную роль в начальной фазе развития опухоли, не являясь сами по себе канцерогенами. Получены также данные о влиянии эстрогенов в качестве активаторов на экспрессию онкогенов путем прямой или не прямой стимуляции уже возникшего злокачественного превращения клеточных элементов [16].

Прогестерон и РМЖ

Прогестерон и его метаболиты, образующиеся в молочной железе, также являются активными участниками канцерогенеза. В физиологических условиях в клетках молочной железы образуется около 10 видов метаболитов прогестерона, условно подразделяющихся: 4-прегнены, 5 α -прегнаны. В опухолевых клетках молочной железы метаболизм прогестерона протекает с преимущественным образованием 5 α -прегнанов, которые активируют канцерогенез: стимулируют митотическую активность опухолевых клеток, подавляют их апоптоз, а также способствуют опухолевой инвазии и метастазированию. Кроме того, под влиянием 5 α -прегнанов увеличивается экспрессия эстрогеновых рецепторов α -типа и индуцируется амплификация гормональных сигналов эстрогенов. В свою очередь эстро-



гены стимулируют образование прогестероновых рецепторов и рецепторов к 5 α -прегнанам в опухолевых клетках, причем эти рецепторы не способны связываться с 4-прегненами [12, 16].

Влияние ЗГТ на риск развития РМЖ

Существует множество неверных представлений о том, что ЗГТ является опасным и нежелательным методом терапии. Предубеждение врачей и пациентов в отношении молочной железы следующее: все типы ЗГТ повышают риск РМЖ, даже в течение короткого периода использования; ЗГТ повышает смертность от РМЖ; снижение уровня РМЖ в США после публикации данных WHI (Women's health Initiative) доказывает то, что ЗГТ вызывает рак; ЗГТ способствует увеличению маммографической плотности, что связано с повышением риска РМЖ [11]. Поэтому существует очевидная необходимость оценки влияния ЗГТ на молочную железу.

Побочные эффекты ЗГТ

Результаты американского исследования WHI, опубликованные в 2002 году, вызвали серьезную обеспокоенность среди врачей [4, 8, 9]. В исследовании WHI относительный риск (ОР) РМЖ на фоне комбинации экин-эстрогенов 0,625 мг/сут. и медроксипрогестерона ацетата 2,5 мг/сут. составил 1,24. Абсолютный риск: 8 дополнительных случаев на 10000 женщин/лет или 4 дополнительных случая на 1000 женщин в течение 5 лет лечения. Однако при исключении 25% состава исследованных, ранее получавших ЗГТ, ОР рака снижается до 1,09 при 5-летнем приеме препаратов; при этом риск при предшествующем приеме гормонов менее 5 лет составил 1,70, а при предшествующем приеме более 5 лет — 2,27, данные статистически недостоверны. Кроме того, у женщин, принимавших комбинированную ЗГТ до постановки диагноза РМЖ, смертность от рака была ниже, чем у женщин, не принимавших ЗГТ.

В отличие от комбинированных препаратов монотерапия эстрогенами в течение 7 лет в этом исследовании не вызвала повышения риска РМЖ, более того, риск рака снизился на 23%. Снижение абсолютного риска составило 7 случаев на 10000 женщин/лет. Риск инвазивных форм РМЖ был значимо ниже у женщин, впервые начавших терапию эстрогенами. Следует отметить, что у большинства участниц исследования WHI выявлена повышенная масса тела и/или ожирение [4].

В исследовании HERS ОР РМЖ на фоне приема комбинированной ЗГТ через 4 года составил 1,30, а через 6,8 лет — 1,08, данные статистически недостоверны [2].

В длительном открытом проспективном рандомизированном исследовании Heikkinen риск РМЖ на фоне 10-летнего приема различных режимов ЗГТ не повышался и даже был ниже популяционного [5].

Данные WHI и «Исследования Здоровья Медсестер» (Nurses' Health Study) свидетельствуют о том, что долгосрочное использование монотерапии эстрогенами в течение 7 и 15 лет, соответственно, не увеличивает риск РМЖ у женщин США. Европейские наблюдательные исследования продемонстрировали, что риск может увеличиться после 5 лет терапии [17].

В широкомасштабном когортном исследовании Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Generale de l'Education Nationale E3N EPIC (54548 женщин в постменопаузе) за период наблюдения (средняя продолжительность 5,8 года) было выявлено 948 случаев первичного инвазивного РМЖ. В когорте женщин-пользователей ЗГТ, где средняя продолжительность применения ЗГТ составляла 2,8 года, отмечалось возрастание риска РМЖ по сравнению с женщинами, не принимавшими ЗГТ: ОР составил 1,2 для монотерапии эстрогенами и 1,3 при комбинации с оральными гестагенами. По мнению авторов, особое значение имеет тип гестагена в составе комбинирован-

ной терапии: так, на фоне синтетических гестагенов риск РМЖ составил 1,4, а на фоне микронизированного прогестерона — 0,9. При дальнейшем наблюдении (8,1 года) за этой когортой выявлено, что монотерапия эстрогенами, а также комбинация эстрогенов с прогестероном или дидрогестероном, не вызвала статистически значимого изменения риска РМЖ, однако при назначении комбинации эстрогенов с синтетическими гестагенами риск достоверно повышался до 1,69. Имеющиеся к настоящему времени данные, позволяющие оценить возможные отличия во влиянии на риск РМЖ различных типов и путей введения эстрогенов, натурального прогестерона и различных прогестагенов, недостаточны [13, 18].

Таким образом, существует значительная вариабельность частоты РМЖ и факторов риска этого заболевания в различных регионах мира. У многих женщин с диагностированным РМЖ не выявляется ни один из других известных факторов риска, кроме увеличения возраста, и у большинства женщин с известными факторами риска не развивается это заболевание. Увеличение риска РМЖ на фоне ЗГТ сходно с таковым при наличии таких факторов риска, как раннее менархе (до 11 лет), поздняя первая беременность (после 35 лет), бесплодие и чрезмерное потребление алкоголя (>20 г/день). Кроме того, риск РМЖ возрастает с увеличением возраста. Показано, что увеличение риска РМЖ при длительном использовании ЗГТ отмечалось в основном у женщин с нормальным (<24 кг/м²), а не увеличенным индексом массы тела.

В ряде исследований показано, что эстрогены, используемые локально в низких дозах, не увеличивают риска РМЖ. На фоне использования различных режимов ЗГТ (моно-, циклического, непрерывного комбинированного) выявлена различная частота увеличения маммографической плотности (приблизительно у 5, 15 и 30% пациенток соответственно). Нет данных, демонстрирующих взаимосвязь между увеличенной маммографической плотностью на фоне ЗГТ и повышением риска РМЖ. Использование комбинированного режима терапии эстрогенами и прогестагенами может способствовать повышению маммографической плотности в 50% случаев в постменопаузе в зависимости от дозировки и типа прогестагена. Влияние монотерапии эстрогенами на этот показатель менее выражено. Ультранизкодозированные режимы не приводят к заметному изменению маммографической плотности, ее среднее увеличение на фоне стандартных доз ЗГТ составляет только 5-10%. Исходное увеличение маммографической плотности является фактором риска РМЖ. Нет никаких данных в поддержку прямой взаимосвязи изменения этого показателя на фоне ЗГТ с повышением риска РМЖ. По данным большинства наблюдательных исследований РМЖ, диагностированный на фоне ЗГТ, имеет лучший прогноз, чем опухоли, возникшие у женщин, не использующих эту терапию [3, 11, 17]. Хотя, согласно данным WHI, у женщин, использовавших гормональное лечение, размеры опухоли были намного больше, а метастазы в лимфатические узлы отмечались чаще, чем среди пациенток, не получавших такой терапии [4, 9]. Риск РМЖ быстро снижается после прекращения гормонотерапии (к пятому году после отмены терапии), этот риск не выше, чем у женщин, никогда не получавших гормональную терапию [10, 11, 13, 17].

Состояние ткани молочной железы и ее онкогенный потенциал не могут быть клинически выявлены и оценены. Последние достижения в изучении вопросов патогенеза РМЖ на молекулярном и генетическом уровне, возможно, помогут клиницистам в будущем, исходя из уровня гормонов и их метаболитов, разделять женщин в постменопаузе на категории и группы высокого и низкого риска РМЖ. Тест на определение отношения 2-ОНУ 1/16 α -ОНУ1 в моче позволит провести ран-



нее выявление риска развития рака и подтвердить правильность и специфичность решения о возможности назначения ЗГТ, а также индивидуализировать подбор препаратов. Потенциальными кандидатами для прохождения теста станут женщины группы высокого риска с семейным анамнезом онкологических заболеваний или выявленной генетической предрасположенностью, подверженные избыточному воздействию эстрогенов, а также женщины с историей РМЖ в анамнезе для предотвращения рецидива [19].

ЗГТ после РМЖ

Дискуссионным является вопрос о назначении ЗГТ больным РМЖ после специального лечения. При лечении РМЖ существует повышенный риск преждевременного наступления менопаузы с соответствующим повышением риска развития остеопороза, ИБС. Повышение риска может явиться прямым следствием адъювантной терапии (удаления яичников, применение антиэстрогена тамоксифена или агонистов ГнРГ). В последние 20 лет в результате 10 проведенных популяционных и рандомизированных исследований получен негативный опыт применения ЗГТ у пациенток после лечения РМЖ, продемонстрировавший увеличение рецидивов, хотя статистических различий в смертности выявлено не было [10]. По оценкам экспертов, для определения влияния ЗГТ на риск рецидивов РМЖ необходимо исследование, включающее 6000 случаев РМЖ в начальной стадии или 1200 случаев РМЖ в поздней стадии [20].

Отсутствие больших проспективных исследований не позволяет с уверенностью говорить о безопасности ЗГТ после РМЖ. Поэтому многие онкологи отрицательно относятся к возможности назначения эстрогензаместительной терапии даже при объективных показаниях. Еще 5-7 лет назад леченый РМЖ расценивался как абсолютное противопоказание для ЗГТ, то в последнее время пересматривается тактика ведения этих больных. Вопрос о целесообразности применения ЗГТ должен решаться совместно онкологом и гинекологом с участием пациентки при информированном ее согласии. При наличии симптомов эстрогендефицита у пациентки после специального лечения РМЖ врач обязан предоставить ей полную информацию о возможных вариантах лечения, о пользе и рисках ЗГТ. Обсуждаемый вопрос чрезвычайно сложен и неоднозначен. Но, поскольку для некоторых женщин ЗГТ может оказаться единственным методом эффективного лечения, ряд исследователей придерживаются мнения, что возможность ее назначения следует рассматривать при тяжелом климактерическом синдроме и благоприятном прогнозе в отношении РМЖ (небольшом размере опухоли, отсутствии метастазов в лимфоузлах, длительном безрецидивном периоде, рецептор-негативных опухолях) [3, 21-24].

Ключевые практические выводы на основе доказательных данных [11, 17]

- Существует множество факторов риска РМЖ, включая некоторые характеристики образа жизни, особенно чрезмерное потребление алкоголя, избыточный вес, недостаточная физическая активность. В ходе консультирования пациентки необходимо объяснить ей, какое место занимает ЗГТ в ряду других факторов риска [В].

- Риск РМЖ на фоне комбинированной ЗГТ не повышается в течение 5 лет приема, достоверный риск увеличивается после 15 лет ее применения [А, В].

- У женщин после гистерэктомии, принимающих монотерапию эстрогенами, не повышается риск РМЖ (вплоть до 7 лет использования), а у некоторых из них отмечается даже снижение этого показателя. В наблюдательных исследованиях

небольшое увеличение риска при использовании эстрогенной терапии отмечается только в случае длительной терапии [В].

- Длительный прием ЗГТ, начатой в пери- и раннем постменопаузальном периодах жизни, не влияет на смертность от РМЖ [А].

- У женщин, использовавших комбинированный режим ЗГТ перед диагностированием РМЖ, отмечено снижение смертности [В].

- В клинической практике настоятельно рекомендуется определение индивидуального риска РМЖ. При оценке индивидуальной выгоды/риска важно определить тяжесть менопаузальных симптомов, наличие латентно протекающих заболеваний (ИБС, доброкачественные заболевания молочных желез, остеопороз), принять во внимание возраст и образ жизни женщины. С учетом этих данных определить препарат, дозу, путь введения, продолжительность ЗГТ. При этом должен быть регулярный контроль и пересмотр с учетом действующих на настоящий момент клинических рекомендаций. Женщины в ранней постменопаузе, начинающие впервые прием комбинированных препаратов ЗГТ, должны быть информированы о том, что риск РМЖ не повышается в первые 5 лет терапии. При обсуждении вопроса о продолжительности ЗГТ у молодых женщин с менопаузальными проявлениями следует рассматривать баланс пользы, включающей купирование симптомов, улучшение качества жизни, потенциальное снижение риска переломов, ИБС и деменции, против возможных рисков длительной терапии, в том числе РМЖ [3].

- Степень взаимосвязи между РМЖ и ЗГТ в постменопаузе остается спорной. Пациенткам следует указать на то, что возможный риск РМЖ, связанный с использованием ЗГТ, относится к категории «редкое событие». Но никто не будет оспаривать того обстоятельства, что ЗГТ — ответственный шаг. Соприкасаясь с проблемой онкологической настороженности и пониманием основных закономерностей гормонального канцерогенеза, вопрос о показаниях к применению ЗГТ и ее последствиях нуждается во внимании и дальнейшем тщательном изучении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Estrogen receptor alpha gene polymorphism are associated with changes in bone remodeling markers and treatment response to estrogen / Rapuri P. B. [et al.] // *Maturitas*. — 2006. — Vol. 53. N 4. — P. 371-379.
2. Зазерская И.Е., Кузнецова Л.В. Обоснованность и относительная безопасность применения заместительной гормональной терапии для профилактики поздних постменопаузальных осложнений // *Журнал акушерства и женских болезней*, 2010. — № 2. — С. 46-57.
3. Практическое руководство «Программа здоровья для женщин старше 35 лет». Международное общество по менопаузе / под редакцией М.Н. Birkäuser, D.H. Barlow, M. Notelovitz, M.C. Rees. — Ярославль: Литера, 2007. — 255 с.
4. Медицина климактерия / под редакцией В.П. Сметник. — Ярославль: Литера, 2006. — 848 с.
5. Heikkinen J., Vaheri R., Timonen U. A 10-year follow-up of postmenopausal women on long-term continuous combined hormone replacement therapy: Update of safety and quality-of-life findings // *J. Br. Menopause Soc.* — 2006. — Vol. 12. N3. — P. 115-125.
6. Estrogen therapy and coronary-artery calcification / Manson J.E. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356. — P. 2591-2602.
7. European guidance for diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women / Kanis J. A. [et al.] // *Osteoporosis Int.* — 2008. — Vol. 19. — P. 399-428.

Полный список литературы на сайтах
www.mfv.ru, www.pmarchive.ru