

Онкологические риски менопаузальной гормональной терапии: все ли страхи оправданы?



Зав. кафедрой Акушерства и гинекологии ОрГМА
проф., д.м.н., Константинова О. Д.

Ключевое положение

Назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) женщинам в ранней постменопаузе и/или в возрасте моложе 60 лет, как в виде монотерапии эстрогенами, так и комбинированного режима терапии, **снижает общую смертность от 30% до 52%!**

The 2012 Hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society.
Menopause. 2012 Mar;19(3):257-71.



Последствия WHI

Несмотря на тенденцию к снижению общей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в последние годы **увеличивается смертность женщин моложе 55 лет**.

Возможно, **отказ от МГТ после публикации WHI привел к увеличению числа случаев острых сердечно-сосудистых заболеваний**, являющихся ведущей причиной смертности у женщин и **возникновению дополнительных 43 000 переломов в год только в США**. Отрицательное влияние на качество жизни женщин за счет возобновления приливов и нарушения сна, невозможно достоверно оценить.

WHI – Womens' Health Initiative

Barlow D. Understanding the impact of Women's Health Initiative. Menopause. 2014;21(7):683-4.

Karim R, Dell RM, Greene DF, Mack WJ, Gallagher JC, Hodis HN. Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: results from a prospective study in a large health management organization. Menopause, 2011; 18(11):1170-7.

Онкологические риски

Рак молочной железы

Рак шейки матки

Рак яичников

Рак эндометрия



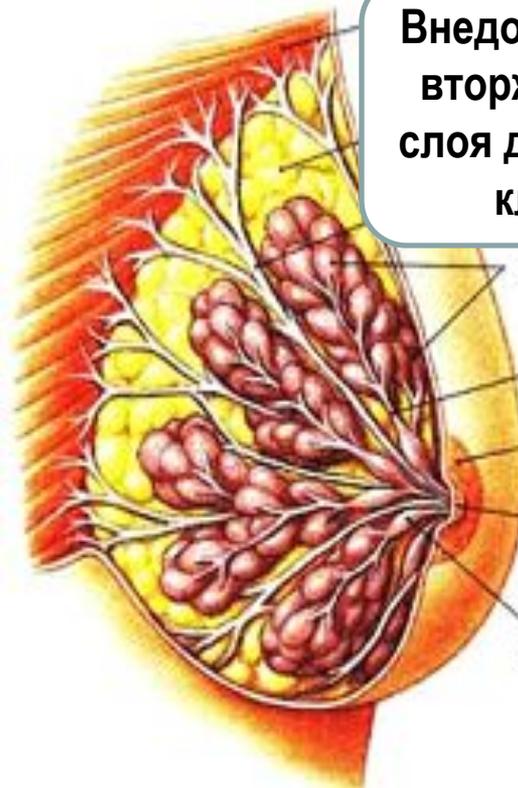
Молочная железа – апокриновая разветвленная железа



**система крупных
выводных
протоков**

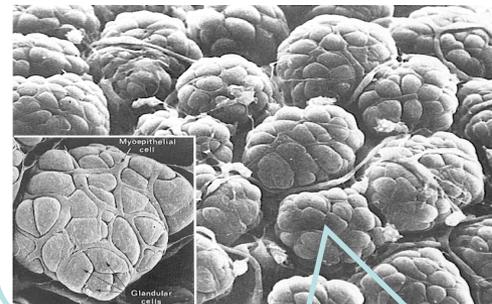
**Секреторный
дольково-
протоковый
отдел**

Анатомическое строение молочной железы



Внедольковая соединительная ткань - вторжение плотных тяжей сетчатого слоя дермы (коллагеновые волокна и клетки белой жировой ткани)

Концевые альвеолы



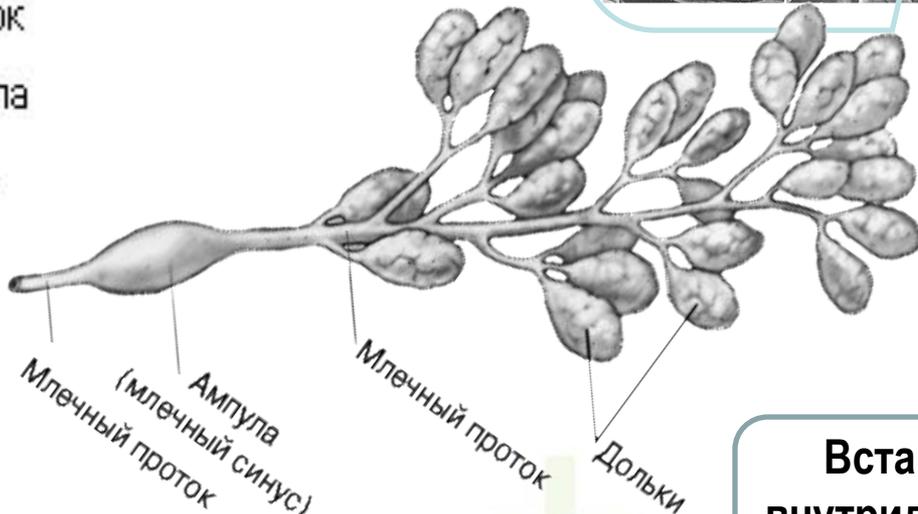
Сегмент (доля)

Проток

Ареола

Сосок

Синус

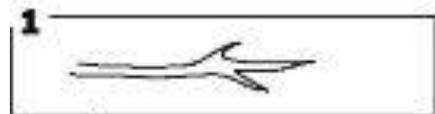


Вставочные внутридольковые протоки

внутридольковая соединительная ткань - аналог сосочкового слоя дермы состоит из тонких соединительнотканых волокон и клеток (фибробластов, лимфоцитов, макрофагов, плазматических клеток)

Специфическое влияние гормонов на развитие молочных желез

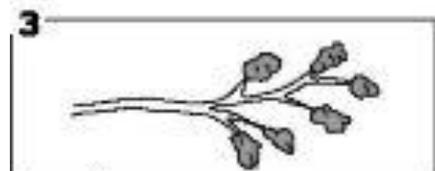
А



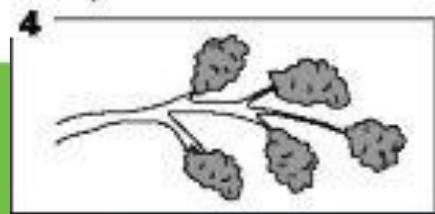
↓ Эстрогены, СТГ, глюкокортикоиды



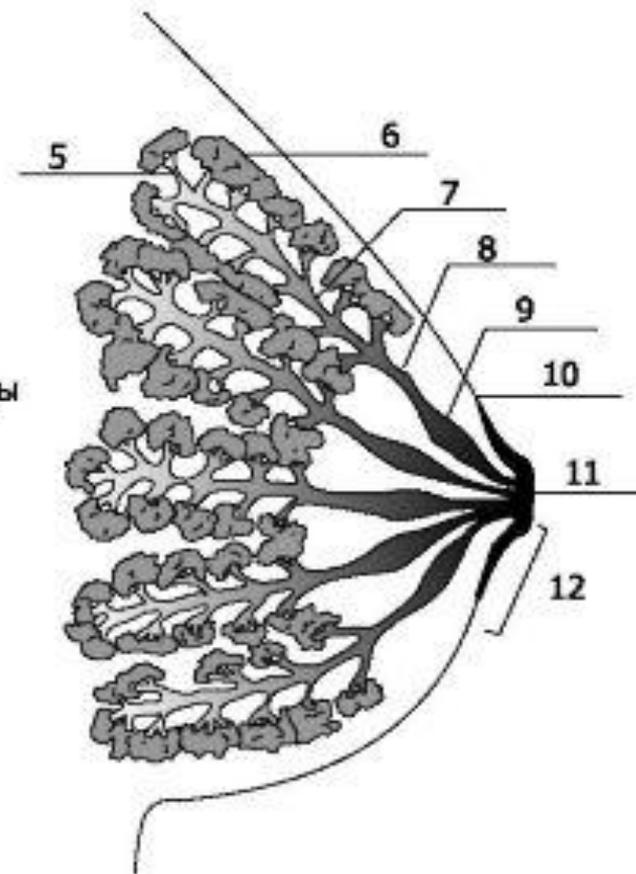
↓ Эстрогены, прогестерон, пролактин, СТГ, глюкокортикоиды



↓ Пролактин, глюкокортикоиды, инсулин



Б

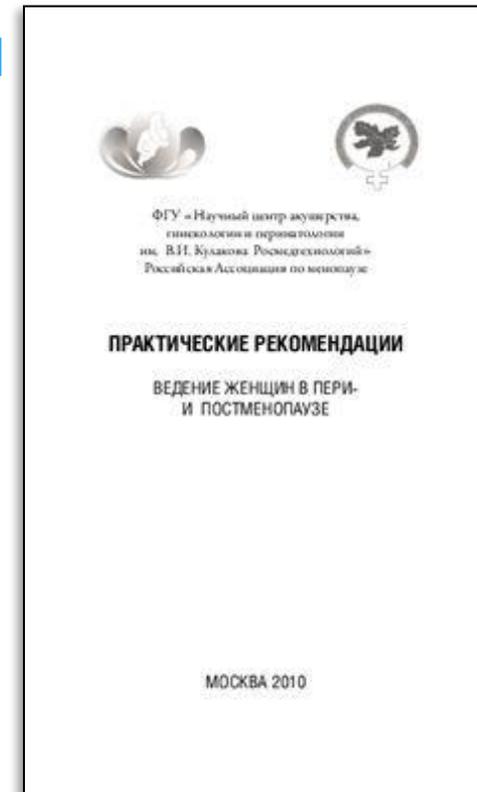


МГТ и рак молочной железы –
есть ли связь?



Риск развития рака молочной железы (РМЖ) в различных регионах мира

- ❑ **США** – 1 из 8 женщин в течение жизни
- ❑ **Европа** – 1 из 12 женщин в течение жизни
- ❑ **Япония** 1 из 80 женщин в течение жизни



Практические рекомендации «Ведение женщин в пери- и постменопаузе», Москва, 2010

Распространенность рака молочной железы в различных возрастных группах

Возраст	Частота встречаемости
До 20 лет	1 случай из 1985
До 30 лет	1 случай из 229
До 40 лет	1 случай из 68
До 50 лет	1 случай из 37
До 60 лет	1 случай из 26
До 70 лет	1 случай из 24
После 70 лет	1 случай из 8

железы

Факторы риска РМЖ	Относительный риск (ОР)
Индекс массы тела (ИМТ) > 35 в репродуктивном возрасте	0,70
МГТ в настоящее время (5 лет)	1,09-(0,86-1,39)
Поздняя менопауза (продолж. на 5 лет)	1,14
Потребление ¼ грейпфрута в день	1,20
МГТ в настоящее время (> 5 лет)	1,26-2,0
Менархе до 12 лет	1,30
Злоупотребление алкоголем	1,38
Семейный анамнез (ОР)	1,48
ИМТ > 30 после наступления менопаузы	1,48
Высокое потребление насыщ. жиров	2,00

Кто-то боится грейпфрута?



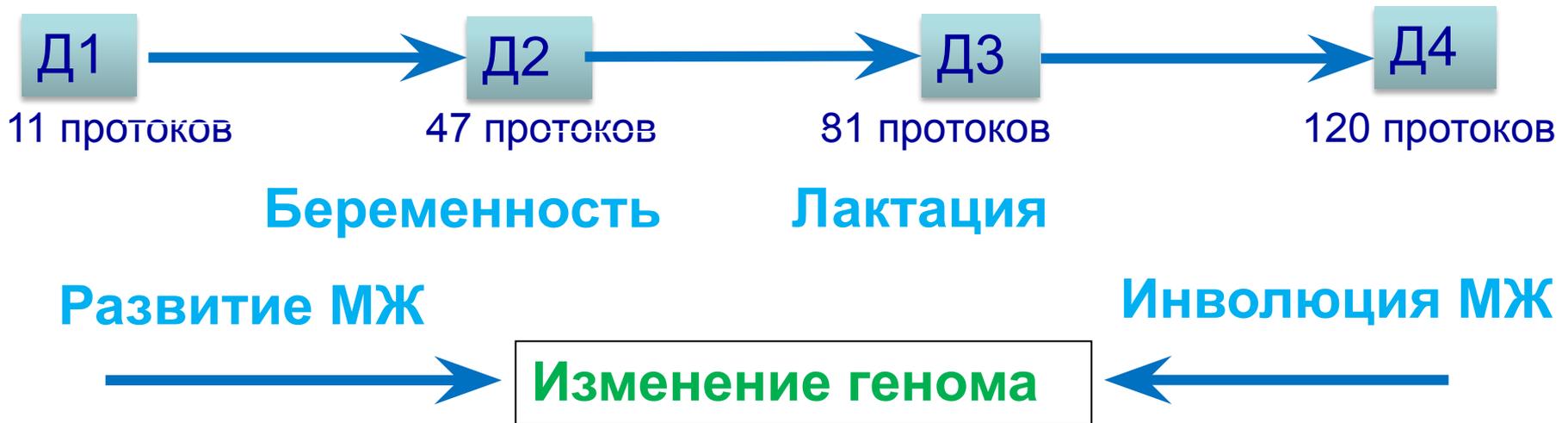
Чем объяснить увеличение частоты РМЖ в

климактерии ?

I. Наследственные мутации BRCA1, BRCA 2, CHEK 2, NBS1.

- 5-10% случаев рака молочной железы и яичников
- Риск РМЖ у носительниц мутаций генов
 - BRCA1 - 54-85%
 - BRCA2 - 45%,
- Риск развития рака яичников
 - BRCA1 –18-60%
 - BRCA2 45%.
- Воздействие эстрогенов на изменение риска рака молочной железы у носительниц BRCA не выяснено

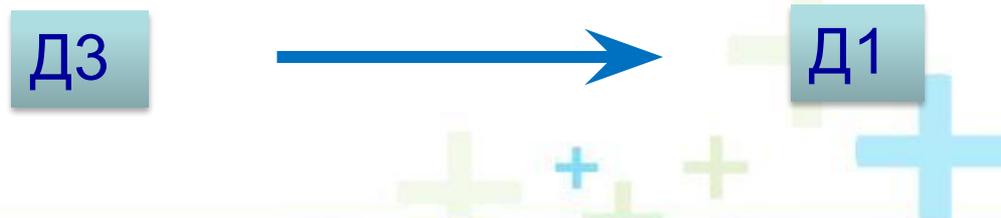
II. Возраст и репродуктивная функция влияют на формирование молочной железы



Д1 и Д2 – преимущественно у нерожавших женщин

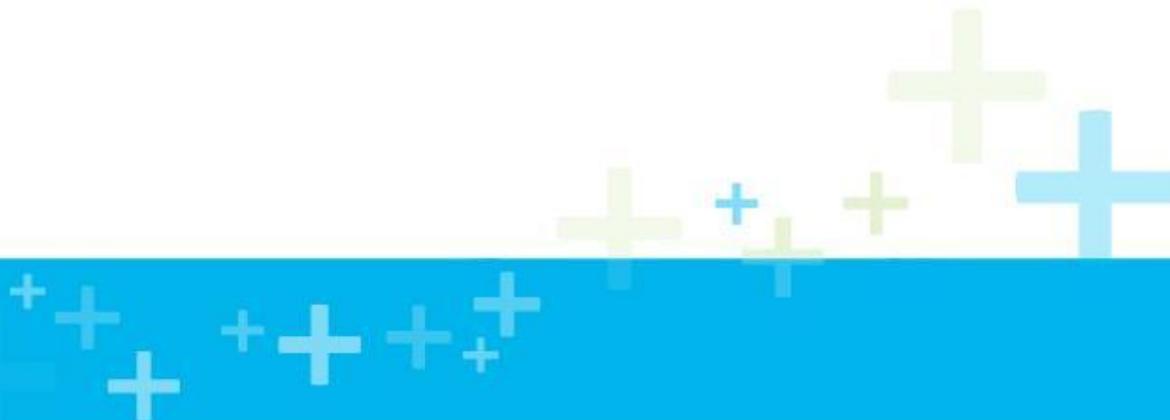
Д3 – у рожавших женщин

Климактерий: инволюция



Беременность содействует дифференцировке Д1 в Д3.

- **Д1** – место наиболее частой локализации протоковых карцином и преобладает у **нерожавших** женщин (стволовые клетки 1 типа обладающие высоким мутагенным потенциалом)
- **Д3** высоко дифференцированы, характерны для рожавших женщин. Их наличие – **основа низкого риска развития РМЖ** у рожавших в молодом возрасте женщин (изменение на геномном уровне, стволовые клетки 2 типа ,характерен низкий пролиферативный потенциал).



Мета-анализ: менархе, менопауза и рак молочной железы

117 эпидемиологических исследований (n=118 964 женщины с инвазивным РМЖ и 306 091 женщин без рака).

В пременопаузе риск РМЖ был более высокий, чем в постменопаузе (для возраста 45-54 лет OR = 1,43, 1,33–1,52, P < 0,001).

Заключение: продолжительность репродуктивного периода не является единственным фактором, влияющим на риск РМЖ.

Эндогенные гормоны яичника оказывают большее влияние на ЭР*-позитивную, чем на ЭР-негативную форму заболевания и на дольковые, чем на протоковые типы рака.

* Эстрогеновый рецептор

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. Lancet Oncol 2012;13:141-151

Гиперинсулинемия (ГИ), инсулинрезистентность и локальный метаболизм эстрогенов – триггерные факторы развития рака молочной железы

- ❑ Дополнительное образование эстрогенов путем ароматизации андрогенов в жировой ткани
- ❑ ГИ и инсулинорезистентность способствуют снижению уровня ГСПГ*, повышению андрогенов в плазме
- ❑ Локальный метаболизм эстрогенов: инсулин усиливает эффекты эстрогенов на клеточном уровне, потенцируя действие эстрогенов и ИПФР-I**
- ❑ E2*** и ИПФР-I в качестве митогенных факторов в раковых клетках молочной железы имеют взаимопотенцирующее воздействие

*ГСПС – глобулин-связывающий половой стероид

** ИПРФ I – инсулиноподобный фактор роста I

***E2 - эстрадиол

C. Pichad, G. Plu-Bureau, M. Neves-e Castro, A. Gompel. Insulin resistance, obesity and breast cancer risk. Maturitas 2008;60:19-30.

Lobo R.A. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones.; Maturitas 2008; 60; 10-18

Анжелик и углеводный обмен



РКИ, один центр, 40 женщин в постменопаузе
Е2/ДРСП vs плацебо, 6 месяцев

Критерии оценки: углеводный обмен, липидный профиль,
эндотелиальная функция

Низкие дозы Е2/ДРСП не оказывали негативного эффекта на углеводный обмен и на чувствительность к инсулину.

Выявлены благоприятные эффекты на липидный профиль и сосудистую реактивность.

Ожирение

Среди модифицируемых факторов риска РМЖ избыточная тела и ожирение – наиболее важные, поскольку их распространенность растет во всем мире.



Важен тип ожирения:

- в пременопаузе избыточный вес (гиноидное ожирение) относится к числу нейтральных факторов;
- в постменопаузе выявлена четкая корреляция с ожирением (абдоминальным/висцеральным)

C. Pichad, G. Plu-Bureau, M. Neves-e Castro, A. Gompel. Insulin resistance, obesity and breast cancer risk. *Maturitas* 2008;60:19-30.

Контингент: здоровые женщины в постменопаузе, получающие Анжелик

Длительность наблюдения: 2 года

Результаты: снижение массы тела ЦЖМ* и соотношения ЦЖМ/ПЖМ** по данным ДЭРА***

Обсуждение: Профилактика перераспределения жировой ткани и развития абдоминального ожирения на фоне комбинации E2 ****1 мг/ДРСП 2 мг связана с конкурированием ДРСП**** с альдостероном и глюкокортикоидами на уровне минералокортикоидных рецепторов в жировой ткани (2).

Профилактика ожирения, особенно абдоминального/висцерального, важное преимущество комбинации E2 1 мг/ДРСП***** 2 мг в отношении всех форм рака, риск которых повышается у женщин с ожирением, в том

*ЦЖМ – центральная жировая масса; **ПЖМ – периферическая жировая масса; ***ДЭРА – двухэнергетическая радиоволновая абсорбциометрия; ****E2 – эстрадиол; *****ДРСП – дроспиренон

1. Foidart J-M, Faustmann Th.. Gynecol Endocrinol 2007;23(12):692-699
2. Caprio M, et al. Endocrinology 2011;152(1):113–125
3. C. Pichad, G. Plu-Bureau, M. Neves-e Castro, A. Gompel. Insulin resistance, obesity and breast cancer risk. Maturitas 2008;60:10-18

После WNI: концепция пересмотрена

- Наблюдение 10,7 лет (после отмены монотерапии E2)
- Снижение заболеваемости РМЖ сохранялось и составило 0,27 по сравнению с 0,35 в группе плацебо (ОР 0,77, 95% ДИ 0,62-0,9).

Вывод: монотерапия эстрогенами безопасна

Le Croix AZ, et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. JAMA, 2001;305:1305-1314.

**Является ли менопаузальная
гормональная терапия иницирующим
фактором развития рака молочной
железы?**



Результаты медико- коллегиального аутопсического исследования

К моменту менопаузы около 40% женщин имеют спящие новообразования



Повышение РМЖ на фоне МГТ вероятно связано с пролиферативным влиянием экзогенных эстрогенов и прогестерона на уже существующие опухоли (растут 10-15 лет), а не их канцерогенным эффектом (не инициируют их).

Wiegatz I. Effects of endogenous and exogenous hormones on breast epithelium. Meeting Abstracts of the 12th World Congress on the Menopause. Climacteric 2008;11 (Suppl.2):56.

МГТ и РМЖ: мнение эксперта

Рост гормон-рецептор-позитивных опухолей молочных желез может стимулироваться под влиянием МГТ, но при этом они диагностируются раньше, являются более дифференцированными, что улучшает прогноз в целом. Вопросы различных эффектов отдельных прогестагенов на развитие РМЖ требуют дальнейшего прояснения.

Wiegatz I. Effects of endogenous and exogenous hormones on breast epithelium. Meeting Abstracts of the 12th World Congress on the Menopause. Climacteric 2008;11 (Suppl.2):56.

Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS)



Длительность наблюдения 4 года

727 женщин здоровых женщин в возрасте 42-58, (средний возраст 52,7 года, сроки постменопаузы \leq 3 лет).

Три ветви исследования:

- Пероральный конъюгированный эквинный эстроген (о-КЭЭ) Премарин® (Premarin®) 0,45 мг/сут (доза ниже, чем 0,625мг/сут в WHI!) + микронизированный прогестерон (Prometrium®) в течение 12 дней
- Трансдермальный эстроген (т-Е2) пластырь Климара® в дозе 50 μ г/день + Prometrium® в течение 12 дней.
- Плацебо

<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00154180>
www.keepstudy.org

Harman SM, et al. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric*, 2005; 8(1):3-12.

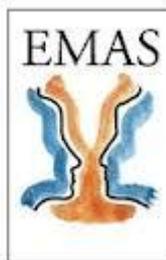
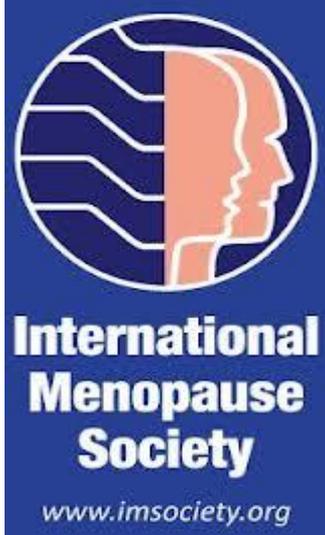
Miller VN, et al. Using Basic Science to Design a Clinical Trial: Baseline Characteristics of Women Enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *J Cardiovasc Transl Res*. Sep 2009; 2(3): 228–239.

Результаты (промежуточный отчет)

Исследователи не обнаружили статистически значимых различий в уровнях рака молочной железы, рака эндометрия, инфаркта миокарда, транзиторных ишемических атак, инсульта или венозной тромбоэмболической болезни между тремя группами препаратов.

Новые рекомендации скрининга рака молочной железы ACR(American college of Radiology) и SBI (Society of breast imaging)

1. Женщины с умеренным риском РМЖ должны начинать проведение ежегодной маммографии с 40 лет, так как у 80-85% женщин риск РМЖ не высок; **скрининг ограничивается только маммографией.** (1B)
2. У 15-20% женщин с высоким риском РМЖ дополнительно используют **МРТ и УЗИ**, а скрининг начинается в более молодом возрасте. (1B)
3. Для носительниц мутаций BCRA1 и BCRA2 рекомендуют начинать **скрининг с 30 лет.** (C)
4. МРТ дает больше ложно-положительных результатов чем маммография и увеличивает стоимость скрининга на 50 тысяч долларов на каждый выявленный случай РМЖ.
5. УЗИ – дополнение к маммографии при высокой плотности молочной железы.



ASIA PACIFIC MENOPAUSE
FEDERATION

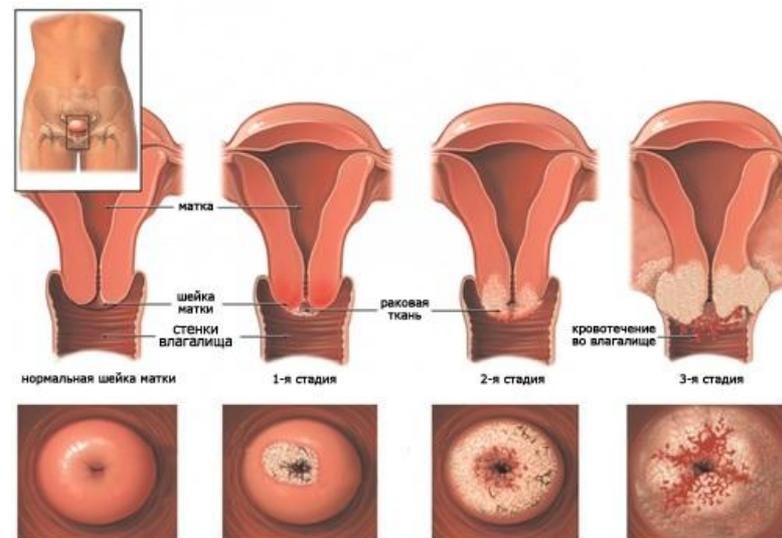
Глобальное консенсусное заключение по вопросам менопаузальной гормональной терапии

- Риск рака молочной железы у женщин старше 50 лет, связанный с МГТ, является сложным вопросом. В первую очередь, повышение риска связано с типом прогестагена и длительностью приема. Риск рака молочной железы, обусловленный МГТ, невелик и исчезает после прекращения терапии.
- Текущие данные по безопасности не поддерживают использование МГТ у выживших после рака молочной железы женщин.

МГТ и рак шейки матки

Риск рака шейки матки при использовании МГТ **не повышен.**

Поскольку рак и дисплазия шейки матки не являются эстроген-зависимыми заболеваниями, **МГТ не противопоказана при наличии этих заболеваний в анамнезе.**



The 2012 Hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. Menopause. 2012 Mar;19(3):257-71

МГТ и риск рака яичников

- ❑ При монотерапии эстрогенами риск рака яичников несколько повышен (ОР 1,25)
- ❑ При применении комбинированной МРТ **риск** рака яичников **отсутствует** (ОР 1,04)

Протективный эффект прогестагенов реализуется через усиление апоптоза эпителиальных клеток яичника

МГТ и риск рака эндометрия

- ❑ Непрерывный комбинированный эстроген-прогестагенный режим связан с более низкой частотой гиперплазии/рака эндометрия, чем в популяции в целом.
- ❑ В настоящее время не рекомендуется назначать низкие и ультранизкие дозы эстрогенов без добавления прогестагенов вследствие потенциальной возможности развития гиперплазии/рака эндометрия.
- ❑ В последнем мета-анализе пересмотрены показатели толщины эндометрия при раке у женщин в постменопаузе - 3 мм (чувствительность 98%); ранее принятые показатели (4-5 мм) имеют более низкую чувствительность - 90-95%.

EURAS-HRT: МГТ и другие гинекологические раки

Рак	Анжелик		Другая нкМГТ***		
	N	на 10 ⁴ ЖЛ	N	на 10 ⁴ ЖЛ	
Гинекологические раки	44	27.2	273	45.0	ОРоткор.†
<i>из которых</i>					
<i>Рак молочной железы</i>	36	22.3	234	38.5	ОРоткор.†
<i>Рак яичника</i>	2	1.2	17	2.8	
<i>Рак эндометрия</i>	1	0.6	5	0.8	
<i>Рак шейки матки</i>	3	1.9	15	2.5	
Другие раки	40	24.8	195	32.1	
<i>из которых</i>					
<i>Рак кожи</i>	11	6.8	54	8.9	
<i>Колоректальный рак</i>	11	6.8	66	10.9	ОРоткор.†
<i>Рак легких</i>	4	2.5	24	4.0	
<i>Рак щитовидной железы</i>	3	1.9	9	1.5	
Общий показатель	84	52.0 [68.3]*	468	77.1	ОРоткор.†

WHI : ~110/10,000 ЖЛ

*Откорр. в зависимости от возраста

**Откорр. в зависимости от возраста, ИМТ, семейного анамнеза, образования, региона, статуса пользователя, наличия родов в анамнезе, приема КОКе (возраст первых родов, возраст менопаузы, гистерэктомия)

*** низкодозированная комбинированная МГТ

Gude K. EURAS-HRT (European Active Surveillance Study of Women taking HRT). FIGO.

Rome, 2012.

Заключение

1. Частота рака молочной железы может повышаться в случае применения стандартных доз эстрогенов в комбинации с определенными прогестагенами; монотерапия эстрогенами снижает риск РМЖ либо повышает его в малой степени только в течение очень длительного их применения (10-15 лет).
2. Должны быть широко внедрены скрининг и оценка рисков развития РМЖ (с применением новых методик определения генетических рисков).
3. Риск рака эндометрия снижается при применении комбинированной МГТ
4. Риск рака яичников снижается при применении комбинированной МГТ и несколько повышается при монотерапии эстрогенами

