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;

Онкологические риски

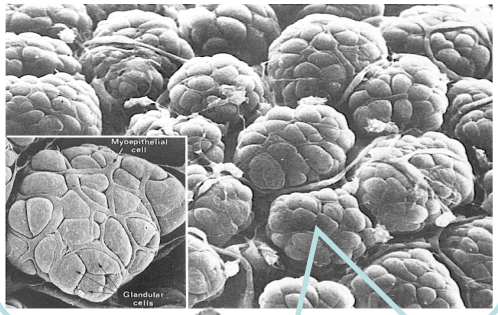
- Рак молочной железы
- Рак шейки матки
- Рак яичников
- Рак эндометрия

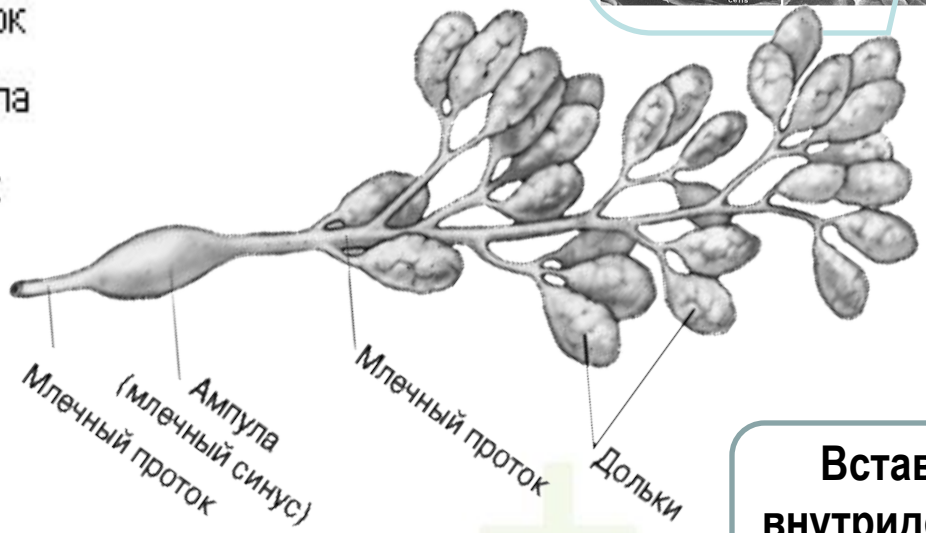
Молочная железа – апокриновая разветвленная железа

Анатомическое строение молочной железы

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

Концевые альвеолы

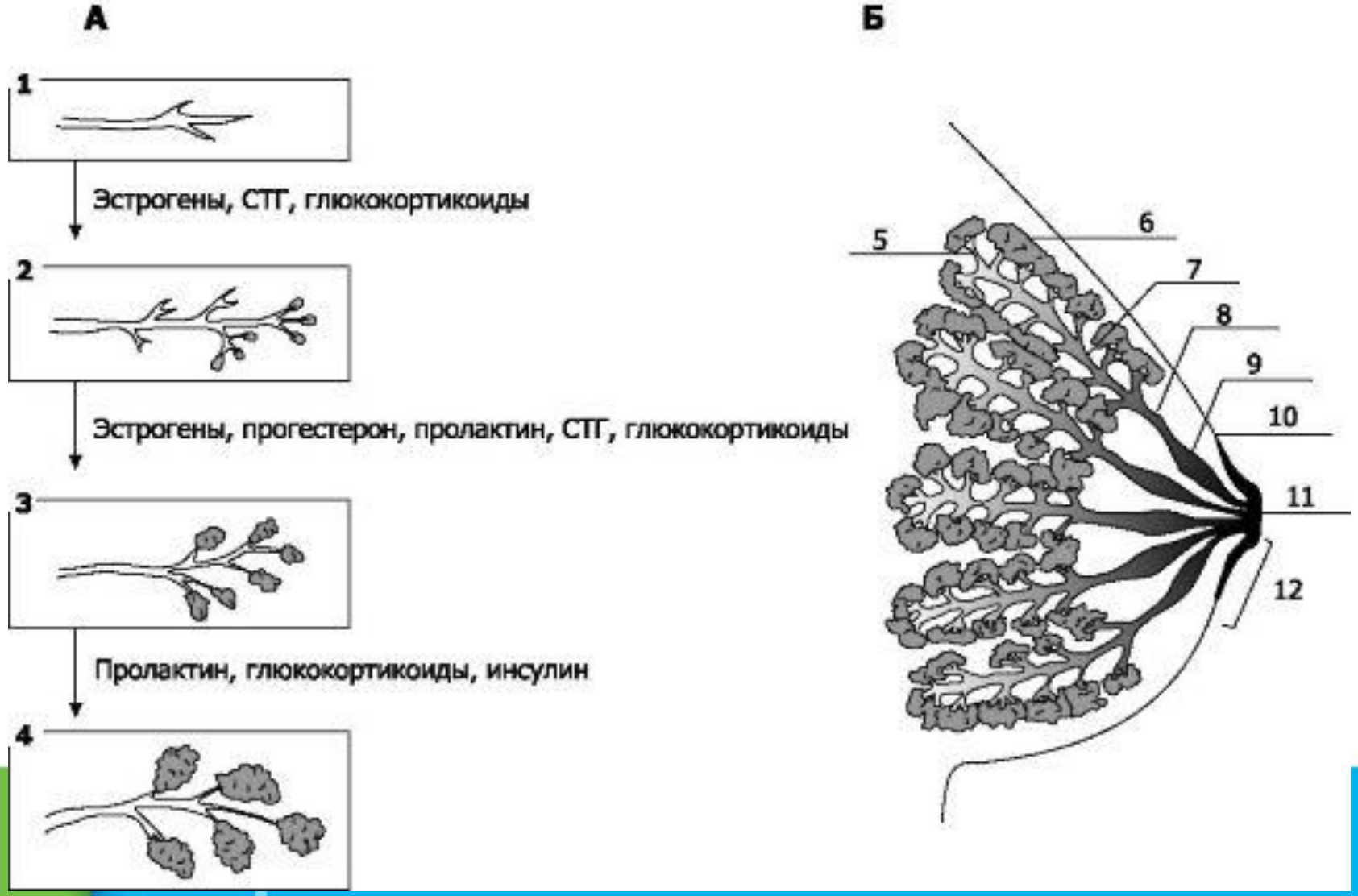




Вставочные внутридольковые протоки

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

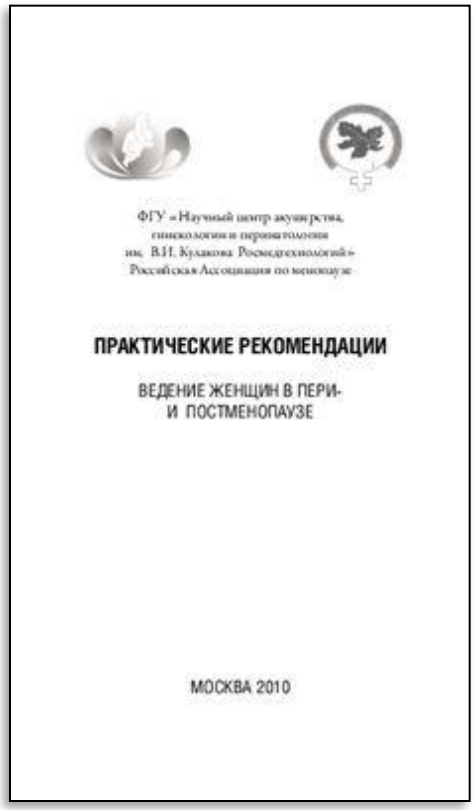
Специфическое влияние гормонов на развитие молочных желез



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


ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий»
Российская Ассоциация по менопаузе

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ВЕДЕНИЕ ЖЕНЩИН В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

МОСКВА 2010

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

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

Факторы риска рака молочной 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 (пролонгир. 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

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

Публикуется с разрешения проф. В.Е. Балан

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

Gadducci, A, Biglia, N, Cosio, S, Sismondi, P, and Genazzani, AR. Gynaecologic challenging issues in the management of BRCA mutation carriers: oral contraceptives, prophylactic salpingooophorectomy and hormone replacement therapy. Gynecol Endocrinol . 2010;26(8):568-577.

Публикуется с разрешения проф. В.Е. Балан

II. Возраст и репродуктивная функция влияют на формирование молочной железы

Д1 → Д2 → Д3 → Д4

11 протоков — 47 протоков — 81 протоков — 120 протоков

Беременность **Лактация**

Развитие МЖ → **Изменение генома** ← **Инволюция МЖ**

Д1 и Д2 – преимущественно у нерожавших женщин

Д3 – у рожавших женщин

Климактерий: инволюция

Д3 → Д1

Беременность содействует дифференцировке Д1 в Д3.

- **Д1** − место наиболее частой локализация 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 ОР = 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

IB

РКИ, один центр, 40 женщин в постменопаузе
E2/ДРСП vs плацебо, 6 месяцев
Критерии оценки: углеводный обмен, липидный профиль, эндотелиальная функция

Низкие дозы E2/ДРСП не оказывали негативного эффекта на углеводный обмен и на чувствительность к инсулину.

Выявлены благоприятные эффекты на липидный профиль и сосудистую реактивность.

Villa P et al., Low-dose estrogen and drospirenone combination: effects on glycoinsulinemic metabolism and other cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women. Fertil Steril 2011;95(1):158-63.

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 Е2 ****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 Е2 1 мг/ДРСП***** 2 мг в отношении всех форм рака, риск которых повышается у женщин с ожирением, в том числе рака молочной железы

*ЦЖМ – центральная жировая масса; **ПЖМ – периферическая жировая масса;***ДЭРА – двухэнергетическая радиоволновая абсорбциометрия; ****Е2 – 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 WHI: 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 инициирующим 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).

Wiegratz 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.

Wiegratz 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)

KEEPS
Sponsored by
KRONOS LONGEVITY RESEARCH INSTITUTE

Длительность наблюдения 4 года

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

Три ветви исследования:

- Пероральный конъгированный 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 µг/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.

Manson JE [moderator]. Presidential Symposium: Plenary symposium #1: New findings from the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) randomized trial. Program and abstracts of the North American Menopause Society 23rd Annual Meeting; October 3-6, 2012; Orlando, Florida.

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.

Lee CH, et al. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. J.Am. Coll. Radiol. 2010; 7;18-27

International Menopause Society
www.imsociety.org

EMAS

American Society for Reproductive Medicine 1944

NAMS
The North American Menopause Society

The Endocrine Society®

International Osteoporosis Foundation

Asia Pacific Menopause Federation

Глобальное консенсусное заключение по вопросам менопаузальной гормональной терапии

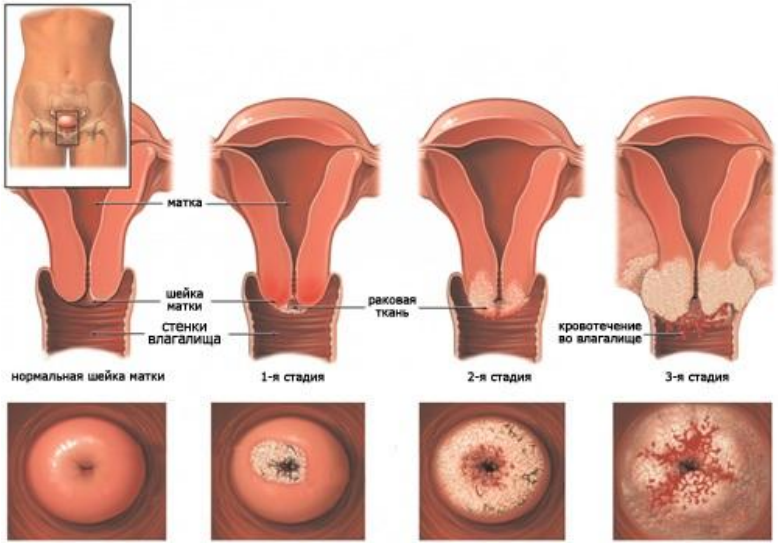
- Риск рака молочной железы у женщин старше 50 лет, связанный с МГТ, является сложным вопросом. В первую очередь, повышение риска связано с типом прогестагена и длительностью приема. Риск рака молочной железы, обусловленный МГТ, невелик и исчезает после прекращения терапии.
- Текущие данные по безопасности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

T. J. de Villiers, et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. Climacteric, 2013;16:203–204.

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

Perez-Lopez FR, et al. Peri- and post-menopausal incidental adnexal masses and the risk of sporadic ovarian malignancy: new insights and clinical management. 2010; 26(9); 631-643.

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%.

A. Timmermanset, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol, 2010;116 (1);160-167

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
из которых				
Рак молочной железы	36	22.3	234	38.5
Рак яичника	2	1.2	17	2.8
Рак эндометрия	1	0.6	5	0.8
Рак шейки матки	3	1.9	15	2.5
Другие раки	40	24.8	195	32.1
из которых				
Рак кожи	*11*	*6.8*	*54*	*8.9*
Колоректальный рак	*11*	*6.8*	*66*	*10.9*
Рак легких	*4*	*2.5*	*24*	*4.0*
Рак щитовидной железы	*3*	*1.9*	*9*	*1.5*
Общий показатель	**84**	**52.0 *[68.3]******	**468**	**77.1**

ОРоткор.*

ОРоткор.*

ОРоткор.*

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