

# Возможность и принципы заместительной гормональной терапии после радикального лечения рака шейки матки

гинекологическое отделение областной  
онкологический диспансер

профессор Красильников С.Э.

Фув кафедры онкологии  
новосибирск 2014 г.

На сегодняшний день как отечественными, так и зарубежными авторами доказана необходимость назначения ЗГТ женщинам молодого возраста после овариэктомии по поводу доброкачественных заболеваний. Однако вопрос об онкологических больных остается открытым и малоизученным.

В последние годы все чаще делается акцент на появление «**новой философии**» в лечении гинекологического рака: целью терапии сегодня является сохранение не только жизни, но также и качества жизни пациента.

Отмечается, что после лечения онкологического заболевания пациентки, в большинстве случаев, стремятся сохранить прежний образ жизни, социально-экономический статус, а следовательно, и трудовую активность.

Учитывая генез расстройств  
у женщин с ПОЭС, патогенетически  
обоснованным методом лечения  
является в настоящее время  
заместительная гормонотерапия.

Учитывая более раннее, по сравнению с естественной менопаузой, появление и выраженность психоэмоциональных, нейровегетативных, обменно-трофических нарушений у больных после радикального лечения РШМ, РЭ, целесообразно назначение ЗГТ до развития постовариэктомического синдрома уже в раннем послеоперационном периоде, начиная с 1 месяца, но не позднее.

РШМ не является гормонозависимой опухолью, в его этиологии основная роль отводится папилломавирусной инфекции, передающейся половым путем. При проведенном ретроспективном анализе риск инвазивного рака шейки матки у женщин, принимающих ЗГТ, оказался ниже, чем в общей популяции.

Исключение составляют  
железистые раки шейки матки,  
для которых риски увеличиваются  
при использовании ЭЗГТ.

Данный вывод можно сделать на основании единственного мета-анализа, опубликованного в 2000 году, суммировавшего данные 124 больных аденокарциномой шейки матки, 139 плоскоклеточным раком шейки матки и 307 здоровых женщин контрольной группы.

Поэтому пациенткам после надвлагалищной ампутации матки с целью ЗГТ, возможно, следует назначать КЗГТ.

# Оценка выраженности хирургической менопаузы у больных РШМ после радикального лечения по модификационному менопаузальному индексу (ММИ)

Группа больных	Симптомы (ММИ, баллы)							
	Психоэмоциональные		Нейровегетативные		Метаболические		Суммарный ММИ	
	Начало исследования	Через 6 мес.	Начало исследования	Через 6 мес.	Начало исследования	Через 6 мес.	Начало исследования	Через 6 мес.
Эстрогенная ЗГТ (n=35)	7,6±0,7	3,1±0,3	14,0±0,7	8,5±0,9	7,4±1,1	4,1±0,6	29,0±1,6	15,8±0,9
Комбинированная ЗГТ (n=24)	7,1±0,5	3,5±0,4	14,5±1,9	7,2±1,1	6,6±0,9	5,3±0,5	28,3±1,3	15,9±1,5
Всего ЗГТ (n=39)	7,4±0,6	3,2±0,3	14,2±1,1	7,9±1,0	7,1±1,0	3,7±0,5	28,7±1,3	15,0±1,0
Группа сравнения (n=26)	8,0±1,4	9,4±1,2	12,5±1,5	12,9±1,7	9,5±1,8	9,1±1,1	29,6±1,3	31,4±1,9

# Отличие хирургической менопаузы от естественной

- Резкое выключение функции яичников – прекращение выработки всех яичниковых гормонов: эстрогенов, андрогенов, прогестерона.
- Дефицит андрогенов усиливает клиническую картину.
- Быстро прогрессируют обменные нарушения: атеросклероз и остеопороз.

# Сроки начала и длительность ЗГТ при хирургической менопаузе

- Начало ЗГТ – на 10-14 день после операции, но не ранее, чем получено гистологическое заключение.
- Продолжительность ЗГТ – не менее 5-7 лет, возможно до возраста естественной менопаузы. Вопрос о длительности терапии решается совместно с пациенткой.
- Для более молодых женщин в первые года после операции могут потребоваться более высокие или стандартные дозы эстрогенов (2 мг/сут).
- С течением времени рекомендуется снижение дозы гормонов и переход с циклического на непрерывный комбинированный режим терапии.

# Принципы заместительной гормональной терапии

- Натуральные эстрогены
- Низкие дозы эстрогенов, создающие уровень эстрадиола в крови, соответствующий ранней фолликулярной фазе
- При наличии матки **ОБЯЗАТЕЛЬНО** добавление гестагенов на 10-12 дней в каждом цикле
- При удаленной матке проводится монотерапия эстрогенами (за искл. операции по поводу эндометриоза)

# Выбор схемы терапии при хирургической менопаузе

Вид операции	Схема ЗГТ	Препарат
Овариэктомия + Гистерэктомия	Монотерапия эстрогеном	<b>Климара</b> (трансдермальная система с эстрадиолом) или <b>Прогинова</b> (таб.)
Овариэктомия при сохраненной матки	<b>Эстроген+прогестаген</b> •До 50 лет: циклический режим	• <b>Климонорм</b>
	• <b>После 50 лет</b> Непрерывный режим	• <b>Анжелик</b>
Лучевая терапия	<b>Эстроген+гестаген</b> в непрерывном режиме	• <b>Анжелик</b> • <b>Клиодиен</b> (прогестагенный компонент – <b>диеногест</b> – оказывает выраженное антипролиферативное действие)

# Выбор схемы терапии

- При наличии матки – комбинированная терапия эстроген+гестаген:
  - в пременопаузе – циклические препараты, имитирующие нормальный менструальный цикл: **Климонорм**.
  - в постменопаузе – непрерывная терапия, не дающая кровотечений; предпочтение – низким дозам эстрогенов: **Анжелик**.
- При отсутствии матки – монотерапия эстрогеном – Климара (пластырь) или Прогинова (таб.)

# Препараты для циклической ЗГТ зарегистрированные в России

	1-я фаза	2-я фаза
КЛИМОНОРМ (Байер)	Эстрадиола валерат 2мг 9 таблеток	Эстрадиола валерат 2мг +левоноргестел 150 мкг 12 таблеток
КЛИМЕН (Байер)	Эстрадиола валерат 2мг 11 таблеток	Эстрадиола валерат 2мг +ципротерон 1мг 10 таблеток
ЦИКЛО-ПРОГИНОВА (Байер)	Эстрадиола валерат 2мг 11 таблеток	Эстрадиола валерат 2мг +норгестел 0,5мг 10 таблеток

# Переход с циклического на непрерывный режим

- Рекомендуется в следующих ситуациях:
- Возраст пациентки 50 и более лет, т.е. она, вероятнее всего, находится в постменопаузе;

ИЛИ

- Отсутствует менструальноподобная реакция на циклическом режиме ЗГТ.

# Результаты собственных клинических наблюдений

ЗГТ показана 70-80% больных РШМ после радикально проведенного лечения. Однако, по целому ряду противопоказаний гормональная коррекция может быть проведена не более 40% больных.

# Результаты собственных клинических наблюдений

76 пациентками (репродуктивного возраста 36 пациенток) и периода менопаузального перехода (40 пациенток) с ПОЭС, получающих ЗГТ после комбинированного лечения рака шейки (хирургическое вмешательство и радиотерапия).

Гормональная терапия проводилась препаратами: Климара («Байер»Германия), Климонорм («Шеринг» Германия), Анжелик («Байер» Германия).

Диагноз рака шейки матки  
установлен на основании  
гистологического заключения  
послеоперационного и биопсийного  
материала. У всех пациенток опухоль  
имела строение плоскоклеточного рака  
высокой степени дифференцировки.

Частота обменно-эндокринных  
нарушений в сроки

до 1 года отмечена у пациенток периода  
менопаузального перехода в 40,6%,  
репродуктивного в 25% случаев.

В репродуктивном периоде  
обменно-эндокринные нарушения  
наиболее интенсивно  
формировались в сроки от 1 года и более  
и по тяжести проявлений  
соответствовали постменопаузе.

Атрофия слизистой влагалища  
наиболее интенсивно  
(1-2 балла, Vachman J.A., 1994)  
формировались у пациенток периода  
менопаузального перехода (48,9%)  
по сравнению с пациентками  
репродуктивного периода (30,0%)

Наряду с этим, темпы формирования  
атрофии влагалища  
у пациенток репродуктивного  
периода в сроки до 3 лет (78,3%)  
достоверно выше,  
чем этот показатель для периода  
менопаузального перехода ( $p < 0,05$ )

Уровни гонадотропных (ФСГ и ЛГ) и  
стероидных гормонов  
(эстрадиол, прогестерон)

в течение 3-6 мес после хирургического и  
лучевого выключения функции яичников  
приблизились  
к показателям постменопаузы.

Во всех возрастных группах отмечено значительное снижение минеральной плотности костной ткани.

Частота остеопении и остеопороза у женщин репродуктивного возраста (30,0% и 11,7%) и периода менопаузального перехода (42,7% и 14,6%) определили высокий риск переломов и требовали незамедлительного патогенетического лечения

ЗГТ не увеличивает риск  
рецидива,  
но может иметь  
непредсказуемый эффект  
на фоне рецидива  
заболевания.

# Причины «неназначения» МГТ

1. Наше отношение к МГТ: мы больше видим проблем, а не средство решения:
  - Отсутствие времени на приеме,
  - Недостаточно информации (правильной)
  - Нет четких рекомендаций (больше разногласий!)
2. Страх развития **онкозаболеваний** (особенно рака молочных желез).
3. Страх тромбозов (ВТЭ)
4. Недостаточно информации назначения МГТ при сопутствующей патологии
5. Большое количество мифов о побочных эффектах
6. Отношение к возраст-ассоциативным заболеваниям как к физическим, нежелание вмешиваться в «нормальный» процесс старения.
7. Довольно высокая стоимость МГТ для части пациенток.

# МГТ и Рак (данные экспертов международных обществ по менопаузе на основе клинических исследований (WHI, HERS, WISDOM, KEEPS и др.)

1. **Рак эндометрия:** при непрерывном режиме МГТ частота рака эндометрия ниже, чем у женщин, не получавших МГТ.
2. **Рак шейки матки:** нет никакой связи – может назначаться женщинам, перенесшим рак шейки матки.
3. **Колоректальный рак:** результаты показали снижение рака на 37%
4. **Рак легких:** МГТ коррелирует со снижением риска рака легких у женщин в постменопаузе, особенно у женщин с ИМТ меньше 25кг/м<sup>2</sup> и никогда не куривших
5. **Рак щитовидной железы:** нет никакой связи. Критерий назначения после лечения рака – стойкая ремиссия в течении 6 мес. плюс консультация эндокринолога.
6. **Рак яичников:** при применении комбинированной МГТ риск рака яичников отсутствует (ОР 1,04)

Является ли  
менопаузальная  
гормональная терапия  
инициирующим фактором  
развития рака молочной  
железы?

# Мнение экспертов!

## МГТ и рак молочной железы

рост опухолей молочных желез может стимулироваться под влиянием МГТ, но при этом:

- Они диагностируются раньше.
- Являются более дифференцированными, что улучшает прогноз в целом.
- На развитие РМЖ влияет тип прогестагена. Производное спиронолактона – Дроспиренон (Анжелик) близки к «идеальным» прогестагенам для МГТ)
- Обнаружена тенденция к снижению частоты рака молочной железы при приеме препарата Анжелик.

ОР: 0,7 (95% ДИ: 0,5-1,2)\*\*

# Принципы ЗГТ в постменопаузе

- Снижение дозы эстрогена. Стартовая доза эстрадиола – 1 мг/сут
- «Метаболически нейтральный» прогестаген (например, дроспиренон)

# Анжелик

Низкая доза эстрогена  
1 мг 17 $\beta$  - эстрадиола

- Химически и биологически идентичен эндогенному эстрадиолу
- Обеспечивает все необходимые эффекты + хорошо переносится.

# Искусство выбора МГТ – это выбор гестагена:

- Антипролиферативный эффект (эндометрий, молочные железы).
- Отсутствие нежелательных эффектов на ССС и печень.
- Метаболическая нейтральность.
- Антиандрогенное воздействие на кожу.
- Отсутствие влияния на либидо.
- Костнопротективный эффект.

Производное спиронолактона – Дроспиренон (**Анжелик**)  
близко к «идеальному» прогестагену для МГТ.

**Спасибо  
за внимание!**