



# Заместительная гормональная терапия в периоде менопаузы и риск развития рака яичников

*В начале 2015 г. в журнале The Lancet были представлены результаты метаанализа 52 эпидемиологических исследований касательно риска развития рака яичников при применении заместительной гормональной терапии (ЗГТ).*

*Предлагаем вашему вниманию обзор статьи экспертов совместной группы по эпидемиологическому исследованию рака яичников (Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer).*

Заместительную гормональную терапию (ЗГТ) в периоде менопаузы в мире стали широко применять в 90-е годы прошлого века. Однако после публикации большого рандомизированного исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative) в начале XXI в. популярность этого вида лечения резко снизилась. В настоящее время в США и Великобритании насчитывается почти 6 млн женщин, принимающих ЗГТ.

Установлено, что в существующих рекомендациях по гормональной терапии показания к ЗГТ относительно рака яичников отличаются. Так, данное заболевание не упоминается в Европейских нормативных руководствах по применению лекарственных средств, а также и в рекомендациях Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA). В руководствах же Великобритании утверждается, что частота развития рака яичников может повыситься вследствие длительного применения ЗГТ, вместе с тем это положение основывается на результатах только одного большого исследования. Последний обзор ВОЗ был завершен до опубликования результатов крупных исследований, поэтому в нем сделан вывод о недостаточных доказательствах риска развития рака яичников вследствие приема ЗГТ. Данные половины исследований, содержащих информацию о применении ЗГТ в периоде менопаузы и риске возникновения рака яичников, остаются неопубликованными.

С учетом вышеизложенного в 1998 г. была создана совместная группа по эпидемиологическому исследованию рака яичников, в которую вошли специалисты-онкологи из разных стран мира. Основная задача этой группы состояла в централизо-

ванном сборе и анализе индивидуальных данных участников всех эпидемиологических исследований рака яичников; определении рисков, связанных с гормональными и другими факторами. Чтобы с минимальной погрешностью оценить связь рака яичников с применением ЗГТ в течение нескольких лет или в прошлом, рассматривались результаты проспективных исследований, имеющих информацию о длительности и давности лечения. При расчете коэффициентов чувствительности учитывались данные всех исследований как проспективных, так и ретроспективных.

## Методы исследования

С 1998 г. проводился поиск эпидемиологических исследований, завершившихся после 2006 г., в которых собрана информация о применении ЗГТ, акушерском анамнезе, перенесенной оофорэктомии или гистерэктомии, изучены по меньшей мере 200 случаев рака яичников. К январю 2013 г. 58 таких исследований были выбраны, и ведущие специалисты каждого из них приглашены к сотрудничеству. Результаты 52 исследований включены в данный метаанализ.

В процессе работы рассмотрены случаи, соответствующие следующим критериям: возраст постменопаузы; наличие злокачественных или предраковых состояний, эпителиальных и неэпителиальных форм рака яичников. В контрольную группу вошли женщины того же возраста, не страдающие этим заболеванием или перенесшие оофорэктомию. Для каждой пациентки была собрана информация касательно социально-демографических, репродуктивных и других факторов, включая длительность применения ЗГТ до установления диагноза рака для основной группы и соответствующего периода времени для контрольной. Информация содержала следующее: сведения о применении ЗГТ когда-либо, продолжающемся приеме препаратов, возрасте пациентки в периоде первого и последнего применения, общей длительности лечения и препаратах, которые принимаются.

Основной анализ включал только проспективные исследования, чтобы избежать любых возможных погрешностей, связанных с дифференциальной выборкой участников или отзывами о терапии,



что наблюдается в ретроспективных исследованиях. Для сравнения результатов проспективных и ретроспективных исследований использовали определение коэффициентов гетерогенности.

Все данные были стратифицированы по возрасту (5-летние периоды вплоть до 85-89 лет), индексу массы тела ( $< 25$ ;  $25-29$  и  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), количеству родов (0; 1; 2 или  $\geq 3$ ), прошлому использованию оральных контрацептивов (никогда,  $< 5$  или  $\geq 5$  лет применения) и возрасту менопаузы (естественная менопауза до 50-летнего возраста, после 50 лет или предшествующая гистерэктомия). С помощью анализа чувствительности изучали коррекцию для восьми дополнительных факторов.

### Результаты исследования

Проанализированы случаи развития рака яичников у 21 488 женщин в возрасте постменопаузы, участвовавших в 52 исследованиях (17 проспективных и 35 ретроспективных). Результаты проспективных исследований составили больше половины (12 110) всех случаев, в 55% из которых женщины применяли ЗГТ в среднем на протяжении 6 лет. В ретроспективных исследованиях только 29% (2702) пациенток получали ЗГТ в среднем в течение 4 лет. Результаты статистического анализа представлены в таблице 1.

Значительно более высокий риск развития рака яичников определен у лиц, когда-либо принимавших ЗГТ, чем у тех, кто никогда ее не получал.

Установлена прямая корреляция риска с давностью применения ЗГТ. Риск был выше у женщин,

которые в момент исследования продолжали прием ЗГТ, даже если до установления диагноза получали ее  $< 5$  лет (в среднем 3 года). Также значительно повышенный риск определялся у пациенток, которые закончили ЗГТ недавно, и к моменту подтверждения диагноза не прошло 5 лет от последнего приема препарата. Установлено, что риск снижался со временем, хотя у женщин, принимавших лечение по меньшей мере на протяжении 5 лет, он оставался повышенным еще в течение  $> 5$  лет (средний срок со времени последнего приема составляет 10 лет).

Следует отметить, что при определении коэффициентов чувствительности не изменялись основные результаты исследования. С учетом влияния дополнительных факторов (коррекция по возрасту, этническому происхождению, образованию, возрасту менархе, росту, употреблению алкоголя, курению и наследственному анамнезу рака яичников или рака молочной железы) выявлены изменения показателя относительного риска на  $\leq 0,02$ .

Авторы обзора отмечают, что влияния состава препаратов для ЗГТ (только эстроген или комбинация с прогестероном) на повышение риска развития рака яичников не обнаружено.

В 49 исследованиях изучалась гистология опухолей. В структуре новообразований преобладал эпителиальный тип (98%). Выявлено всего 228 случаев неэпителиальных опухолей, что представляет слишком незначительное количество для проведения дальнейшего анализа.

Эпителиальные опухоли определены как аденокарциномы четырех основных типов: серозные (7406 случаев), эндометриоидные (1749), муцинозные (1434) и светлоклеточные (766).

Таблица 1. Относительный риск рака яичников в зависимости от длительности применения ЗГТ

Применение ЗГТ	Средний период применения, годы (проспективные/все исследования)	К-во случаев (проспективные/все исследования)	Относительный риск (95% доверительный интервал)	
			Проспективные исследования	Все исследования
Никогда не принимавшие ЗГТ		5429/10571	1,0 (0,96-1,04)	1,0 (0,97-1,03)
Принимающие ЗГТ: длительность $< 5$ лет	3/2	571/897	1,43 (1,31-1,56) $p < 0,00001$	1,27 (1,18-1,37) $p < 0,00001$
	длительность $\geq 5$ лет	10/10	1798/2311	1,41 (1,34-1,49) $p < 0,00001$
Принимавшие ЗГТ в прошлом, $< 5$ лет после последнего приема: длительность $< 5$ лет	1/1	158/458	1,17 (0,98-1,38) $p = 0,08$	1,11 (0,99-1,24) $p = 0,07$
	длительность $\geq 5$ лет	10/10	224/623	1,29 (1,11-1,49) $p = 0,0008$
Принимавшие ЗГТ в прошлом, $\geq 5$ лет после последнего приема: длительность $< 5$ лет	1/1	940/1453	0,94 (0,88-1,02) $p = 0,1$	0,97 (0,91-1,03) $p = 0,3$
	длительность $\geq 5$ лет	9/9	728/889	1,1 (1,01-1,2) $p = 0,02$



Таблица 2. Относительный риск четырех наиболее частых типов рака яичников

Типы опухолей	К-во случаев (проспективные/ все исследования)	Относительный риск у принимающих или недавно принимавших в сравнении с никогда не принимавшими ЗГТ (95% доверительный интервал)	
		Проспективные исследования	Все исследования
Серозные	1286/2208	1,53 (1,4-1,66)	1,4 (1,31-1,49)
Эндометриоидные	298/508	1,42 (1,2-1,67)	1,28 (1,13-1,45)
Муцинозные	203/303	0,93 (0,77-1,12)	0,8 (0,69-0,93)
Светлоклеточные	92/172	0,75 (0,57-0,98)	0,8 (0,65-0,98)

У женщин, принимающих ЗГТ, достоверно повышенный риск выявлен только при двух наиболее частых типах опухолей: серозных и эндометриоидных.

Определен несколько сниженный риск для самого редкого типа – светлоклеточных опухолей, но статистически этот показатель не являлся значимым (табл. 2).

Анализ индивидуальных данных участниц исследования показал, что возраст начала ЗГТ существенно не влияет на повышение риска развития рака яичников.

У получавших ЗГТ определен одинаково высокий риск рака яичников при старте лечения как в возрасте до 50 лет, так и в 50-59 лет. Для оценки риска в старшей возрастной группе информации недостаточно.

В проспективных исследованиях, проведенных в Великобритании, установлено, что применение ЗГТ в течение 5 лет, начатое примерно в 50-летнем возрасте, может привести к одному дополнительному случаю рака яичников на 1000 пациенток и одному летальному исходу на 1700 получающих лечение женщин. Прием ЗГТ в течение 10 лет, начиная с 50-летнего возраста, может привести к одному дополнительному случаю заболевания на 600 женщин и к одной дополнительной смерти по причине рака яичников на 800 пациенток.

### Выводы

Таким образом, в обзоре собраны и проанализированы индивидуальные данные участников

52 эпидемиологических исследований, в которых около половины женщин в периоде постменопаузы, страдающих раком яичников, получали ЗГТ. Риск развития рака яичников значительно повышен у пациенток, продолжающих принимать лечение, и даже у тех, кто получает его < 5 лет. У прекративших прием препаратов риск постепенно снижался, но в течение нескольких первых лет после отмены оставался существенным. Кроме того, немного повышенный риск сохранялся до десяти лет после прекращения длительного гормонального лечения.

Ключевым итогом данного исследования для здравоохранения является определение риска развития рака яичников. Среди четырех основных его форм выявлен достоверно повышенный риск только двух наиболее частых – серозных и эндометриоидных опухолей.

Авторы исследования считают, что данные о повышении риска развития рака яичников на фоне ЗГТ, его снижении после отмены таковой и разности его степеней при различных типах опухолей предполагают причинно-следственные взаимоотношения. При прочих равных условиях применение ЗГТ повышает вероятность развития двух наиболее частых типов овариальных опухолей и, следовательно, рака яичников в целом.

*Обзор подготовила Виктория Лисица*

*По материалам:  
«Menopausal hormone  
use and ovarian cancer risk:  
individual participant meta-analysis  
of 52 epidemiological studies» //  
www.thelancet.com.*