

Рак яичников: существует ли дополнительный риск у пациенток с эндометриозом на фоне МГТ?

До настоящего времени остается спорным вопрос, приводит ли эндометриоз сам по себе к снижению овариального резерва или проведение длительных курсов терапии агонистами гонадотропин-рилизинг гормона, повторные хирургические вмешательства способствуют снижению этого показателя и развитию преждевременной/ранней менопаузы, а значит возникновению рисков, связанных с эстрогенным дефицитом (сердечно-сосудистые заболевания, когнитивное снижение, остеопороз, ранняя смертность), что часто требует назначения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [1-3]. Многие пациентки подвергаются хирургическому лечению, а именно гистерэктомии и двухсторонней овариоэктомии (примерно 12%) иногда в достаточно молодом возрасте, что приводит к развитию тяжелых вазомоторных симптомов и повышению риска вышеуказанных заболеваний [4].

Эндометриоз поражает 10-15% женщин и требует индивидуального подхода к их ведению с учетом возраста, необходимости сохранения фертильности и наличия факторов риска рака яичников, поскольку он повышает вероятность развития этого заболевания [5]. Однако частота развития рака яичников у женщин с эндометриозом составляет только 1%, поэтому хирургическое лечение, особенно радикальное (гистерэктомия, овариоэктомия) не должно рассматриваться в качестве «общего правила» для всех женщин [6]. С другой стороны, некоторые исследователи сообщили о снижении риска рака яичника среди женщин с эндометриозом после радикального хирургического удаления очагов и даже только после односторонней овариоэктомии [7]. Результаты имеющихся к настоящему времени систематических обзоров и мета-анализов свидетельствуют о повышении у пациенток с эндометриозом в 2-3 раза определенных подтипов эпителиального рака, а именно светлоклеточных и эндометриоидных опухолей [8,9]. Никакой корреляции не выявлено между эндометриозом и риском развития низкодифференцированного серозного инвазивного рака яичников или пограничных опухолей этого типа, а также муцинозного рака [8,9].

Принимая во внимание эти данные, возникает вопрос: насколько безопасна МГТ у женщин в постменопаузе с эндометриозом в анамнезе? Не столкнутся ли такие пациентки с дополнительным повышением риска развития рака яичников?

Что мы знаем о раке яичников?

Пожизненный риск рака яичников колеблется от 0,47% в Японии до 1,8% в США, при этом в 80-90% случаев он имеет эпителиальное происхождение: в 50-60% является серозным, в 8-10% — муцинозным и в 10-15% — эндометриоидным или светлоклеточным подтипом заболевания [4]. К настоящему времени становится все более ясно, что рак яичников — общее определение для нескольких заболеваний, различающихся между собой по молекулярно-биологическим и этиологическим характеристикам и которые объединяет между собой только анатомическое расположение опухоли. Недавно полученные гистопатологические и геномные результаты указывают на то, что многие раковые образования развиваются не из тканей яичника и отдельные гистологические типы опухоли могут иметь немного общих молекулярных черт. Доказано, что низкодифференцированный серозный рак яичников может развиваться из поверхностного эпителия яичника и/или из клеток дистального отдела маточной трубы, при этом относительный вклад каждой из этих локализаций в частоту этого злокачественного процесса остается неясным [10,11].

В результате ежемесячной ретроградной менструации фимбриальный отдел маточных труб подвергаются оксидативному стрессу, индуцированному железом, выделяющимся в

результате гемолиза эритроцитов под влиянием тазовых макрофагов (гипотеза «непрерывной менструации») [12]. Кроме того, в качестве фактора риска для рака яичника рассматривается увеличение числа мутаций вследствие ежемесячной овуляции и повреждения ткани яичников. Высокая частота мутаций гена, кодирующего фермент *PI3K* (phosphatidylinositol-3 kinase), и туморо-супрессивного гена *ARID1A* (AT-rich interactive domain-containing protein 1A) в эндометриоидных поражениях и в ткани яичника при светлоклеточном и эндометриоидном раке свидетельствует об общности некоторых патогенетических звеньев этих заболеваний [13].

Рак яичников и экзогенные половые гормоны

Доказано, что наличие родов в анамнезе и применение гормональной контрацепции играют защитную роль в отношении рака яичников за счет снижения числа овуляций [14,15]. К сожалению, данные о защитной роли комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в отношении рака яичников у *пациенток с эндометриозом* ограничены. Modugno и соавт. собрали данные четырех популяционных, а также случай-контроль исследований, и сравнили частоту заболеваемости раком яичников (2 098 случаев эпителиального рака и 2 953 женщин контрольной группы). Использование КОК в течение > 10 лет было связано со снижением риска рака яичников у женщин с эндометриозом на 80% [16]. Безусловно, особое внимание следует уделять профилактике персистенции эндометриоза и рецидива эндометриомы после хирургического лечения. Результаты ретроспективного исследования показали, что назначение диеногеста в дозе 2 мг/сут в течение 5 лет значительно снижает риск рецидива эндометриомы (кисты диаметром ≥ 2 см) после цистэктомии: кумулятивный уровень рецидива заболевания составил только 4% на фоне этого препарата и 69% у женщин, не получавших никакого противорецидивного лечения (отношение шансов [ОШ] = 0,09, 95% ДИ, 0,03-0,26) [17].

Вопрос использования МГТ в постменопаузе у женщин с эндометриозом в анамнезе представляется более сложным. Недавно опубликованы данные Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, показавшие, что применение МГТ в течение 5-10 лет связано примерно с одним дополнительным случаем рака яичников на 1000 – 2000 женщин, чаще серозного или эндометриоидного подтипов заболевания [18]. Ведущие эксперты откликнулись на эту публикацию с критическими замечаниями, в связи со многими методологическими погрешностями этого исследования [19-21]. Исследование «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative (WHI)) остается единственным крупномасштабным рандомизированным контролируемым исследованием, в котором представлены в том числе и риски МГТ в отношении рака яичников [22]. В течение, в среднем, 5,6 лет (n=16 608) использования комбинированного монофазного режима МГТ было выявлено 20 случаев инвазивного рака яичников и 12 случаев на фоне плацебо (ОР 1,58 (ДИ, 0,77–3,24; статистически незначимые данные). Дополнительный (атрибутивный риск) риск составил 0,75 на 1000 женщин в течение 5 лет использования и был сходен с таковым в крупном популяционном Датском исследовании (n = 909 946 женщин в пери- и постменопаузе, наблюдение, в среднем, 8 лет) — 0,6 [23], т.е. величина этого показателя позволяет отнести развитие рака яичников на фоне МГТ к числу «редких событий».

Однако стоит ли «сбрасывать со счетов» возможность дополнительного риска при назначении МГТ пациенткам с эндометриозом, принимая во внимание, что заболевание само по себе связано с повышением, пусть и незначительным, риска отдельных подтипов рака яичников? К сожалению, этот вопрос изучался только в немногих исследованиях. В небольшом ретроспективном исследовании случай-контроль Zanetta и соавт. [24] не выявили статистически значимого повышения риска развития рака яичников у пациенток с

эндометриозом даже при продолжительном применении эстрогенов в качестве МГТ. Однако у пациенток с увеличенным индексом массы тела такое лечение приводило к статистически значимому повышению риска этого заболевания. Авторы полагают, что гиперэстрогения, как эндогенная (при наличии ожирения возрастает образование эстрогенов из андрогенных предшественников), так и вызванная экзогенными гормонами относится к числу факторов риска для развития рака яичников у пациенток с эндометриозом и клиницист должен это учитывать [24].

На что опираться клиницисту при принятии решения о назначении МГТ?

Принимая во внимание дефицит доказательных данных, решение о назначении МГТ в постменопаузе пациенткам с эндометриозом в анамнезе должно быть взвешенным и приниматься с учетом возраста, тяжести вазомоторных симптомов и их влияния на качество жизни. Немногие научные общества выпустили рекомендации, в которых уделили внимание этому вопросу: Европейское общество по менопаузе и андропаузе (European Menopause and Andropause Society (EMAS)) и Европейское общество по вопросам репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)) [4,25]. Эксперты рекомендуют назначение МГТ у женщин с преждевременной или ранней менопаузой до среднего возраста естественной менопаузы, а у женщин со своевременной менопаузой — только при наличии достаточно выраженных менопаузальных симптомов. Они предлагают применять у таких пациенток только непрерывный комбинированный режим МГТ или тиболон в независимости от того, проводилась гистерэктомия или нет, чтобы снизить риск связанного с эндометриозом рецидива боли.

В новой статье Rozenberg и соавт. предложили алгоритм, который может помочь клиницисту при принятии решения об использовании МГТ у пациенток с эндометриозом в анамнезе (Рис. 1) [26]. Этот алгоритм основан не на доказательных данных из-за их отсутствия, а на экспертном мнении. Женщины, у которых была проведена двусторонняя сальпингоовариоэктомиа и скорее всего отсутствуют остаточные очаги эндометриоза, могут рассматриваться в качестве кандидатов для использования МГТ без опасений повышения риска рака яичника. В случае возможного остаточного эндометриоза (эндометриома или глубокий инфильтративный эндометриоз в анамнезе) баланс пользы/риска терапии будет зависеть от тяжести менопаузальных симптомов. Безусловно, у женщин с ранней менопаузой и тяжелыми симптомами всегда следует рассматривать возможность назначения МГТ не только из-за резкого снижения качества жизни, но и долговременных рисков для здоровья вследствие эстрогенного дефицита (Рис.1).

Правомочность использования МГТ в постменопаузе у пациенток с эндометриозом в анамнезе продолжает активно обсуждаться, так как теоретически возможна реактивация остаточных очагов и даже появление таковых de novo. Рецидив эндометриоза может быть связан с возобновлением боли, потребностью в хирургическом лечении и даже со злокачественным преобразованием остаточного эндометриоза, хотя и в небольшом проценте случаев.

Будущие исследования должны ответить на оставшиеся пока без ответа вопросы: существует ли дополнительный риск развития рака яичников у женщин с эндометриозом при приеме МГТ и если существует, то для каких подтипов опухоли, а также, стоит ли проводить тщательное динамическое наблюдение за пациентками с возможными остаточными очагами эндометриоза, используя маркеры опухоли, такие как СА-125, HE4 и/или УЗИ?



Рис. 1. Алгоритм: Менопаузальная гормональная терапия у пациенток в постменопаузе с эндометриозом в анамнезе.

Поскольку смертность от рака яичников достаточно высока, а методы профилактики ограничены из-за отсутствия надежных маркеров для своевременной постановки диагноза, возможная взаимосвязь между эндометриозом и развитием некоторых подтипов рака яичников должна приниматься клиницистами во внимание, в том числе, при назначении МГТ в постменопаузе.

Ссылки:

1. Muzii L, Di Tucci C, Di Felicianantonio M, et al. The effect of surgery for endometrioma on ovarian reserve evaluated by antral follicle count: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2014;29:2190-8
2. Iwase A, Nakamura T, Nakahara T, et al. Assessment of ovarian reserve using anti-Müllerian hormone levels in benign gynecologic conditions and surgical interventions: a systematic narrative review. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12:125.
3. Ferrero S, Scala C, Racca A, et al. Second surgery for recurrent unilateral endometriomas and impact on ovarian reserve: a case-control study. *Fertil Steril* 2015 103(5):1236-43
4. Moen MH, Rees M, Brincat M, et al.; European Menopause and Andropause Society. EMAS position statement: Managing the menopause in women with a past history of endometriosis. *Maturitas* 2010;67:94-7
5. Schorge JO, Modesitt SC, Coleman RL, et al. SGO White Paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. *Gynecol Oncol.* 2010;119:7-17
6. Kok VC, Tsai HJ, Su CF, Lee CK. The risks for ovarian, endometrial, breast, colorectal, and other cancers in women with newly diagnosed endometriosis or adenomyosis: a population-based study. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:968-976

7. Melin AS, Lundholm C, Malki N, et al. Hormonal and surgical treatments for endometriosis and risk of epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:546-54
8. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, et al. Ovarian Cancer Association Consortium. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012;13:385-94
9. Heidemann LN, Hartwell D, Heidemann CH, Jochumsen KM. The relation between endometriosis and ovarian cancer – a review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93:20-31
10. Lee Y, Miron A, Drapkin R, et al. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. *J Pathol* 2007;211:26-35
11. Levanon K, Ng V, Piao HY, et al. Primary *ex vivo* cultures of human fallopian tube epithelium as a model for serous ovarian carcinogenesis. *Oncogene*. 2010;29:1103–1113
12. Mungenast F, Thalhammer T. Estrogen biosynthesis and action in ovarian cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014;5:192
13. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 2010;363:1532-1543
14. Fortner RT, Ose J, Merritt MA, et al. Reproductive and hormone-related risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic pathways, invasiveness, and histologic subtypes: Results from the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2015 Feb 5. doi: 10.1002/ijc.29471. Epub ahead of print
15. Beral V, Doll R, Hermon C, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative re-analysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008;371:303-14
16. Modugno F, Ness RB, Allen GO, et al. Oral contraceptive use, reproductive history, and risk of epithelial ovarian cancer in women with and without endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:733-40
17. Ota Y, Andou M, Yanai S, et al. Long-term administration of dienogest reduces recurrence after excision of endometrioma. *JEPPD* 2015;7(2):63-67
18. Wentzensen N, Trabert B. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* 2015;385:1835-42
19. Gompel A, Burger H. Commentary on a recent update of the ovarian cancer risk attributable to menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2015;18:1–3
20. Pérez-López FR, Rees M. Editorial. Menopausal hormone therapy and ovarian cancer: Putting risk into perspective. *Maturitas* 2015;81:3–4
21. Shapiro S, Stevenson JC, Mueck AO, Baber R. Misrepresentation of the risk of ovarian cancer among women using menopausal hormones. Spurious findings in a meta-analysis *Maturitas* 2015;81(2):323-6
22. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 290:1739–1748
23. Mørch LS, Løkkegaard E, Andreasen AH, et al. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009;302:298–305
24. Zanetta GM, Webb MJ, Li H, Keeney GL. Hyperestrogenism: a relevant risk factor for the development of cancer from endometriosis. *Gynecol Oncol* 2000;79:18-22
25. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al.; European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29:400-126
26. Rozenberg S, Antoine C, Vandromme J, Fastrez M. Should we abstain from treating women with endometriosis using menopausal hormone therapy, for fear of an increased ovarian cancer risk? *Climacteric* 2015;18:4:448-452