

СПБМАПО¹,
НИИ онкологии
им. проф. Н.Н. Петрова²
Минздрава РФ
СПБГМПА³

ПРОБЛЕМЫ ФЕРТИЛЬНОСТИ, КОНТРАЦЕПЦИИ И ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Ф. Урманчеева^{1,2}, д-р мед. наук, проф., Г.Ф. Кутушева³, д-р мед. наук, проф.

*Мы попытались дать
ответы на вопросы,
которые нередко
ставит «жизнь после
рака молочной железы»
у женщин любого
возраста; но мы
понимаем, что многие
решения могут быть
спорными, и каждая
конкретная
клиническая ситуация
требует строго
индивидуального
подхода, часто
компромиссного.*

Существуют различные приоритеты в улучшении качества жизни больных раком молочной железы на ранних и поздних стадиях заболевания. Для больных местнораспространенными и диссеминированными формами рака на первый план выдвигается паллиативное лечение явлений, связанных с опухолевым процессом и ятрогенным действием проводимой терапии. Для больных локализованными формами, с высокими показателями безрецидивной выживаемости, первоначально главным является реабилитация после радикального или консервативного лечения. В дальнейшем жизнь «после рака молочной железы» у женщин различного возрастного периода может поставить вопросы, на первый взгляд, не связанные со злокачественной опухолью, но требующие рассмотрения в свете предшествующего диагноза, а именно:

1. Возможна ли беременность после завершения лечения рака молочной железы?
2. Не увеличивает ли беременность риск развития рецидива рака молочной железы?
3. При сохраненной фертильности (способности к зачатию) после лечения рака молочной железы какой вид контрацепции (противозачатия) может быть рекомендован?
4. С появлением симптомов естественной или искусственной менопаузы у пациенток, получавших лечение по поводу рака молочной железы, какой вид заместительной терапии может быть предложен?

Беременность после лечения рака молочной железы

Около одной четверти случаев рака молочной железы диагностируется у женщин до наступления менопаузы, т.е. в репродуктивном возрасте. Благодаря ранней диагностике у части больных молодого возраста лечение может быть ограничено только хирургическим вмешательством, что не отразится на фертильности женщины. У больных раком молочной железы ранних стадий с неблагоприятными прогностическими факторами, получающих адъювантную химиотерапию в сочетании или без лучевой терапии, возможно развитие временной или постоянной аменореи (преждевременной менопаузы). Развитие аменореи зависит от возраста женщины, получающей адъювантную химиотерапию. У женщин старше 40 лет аменорея развивается в течение 2–4 мес от начала химиотерапии, у женщин в возрасте от 30 до 39 лет необходима большая кумулятивная доза препаратов для индукции овариальной дисфункции, а у женщин моложе 30 лет, несмотря на гонадотоксическое действие цитостатиков, менструальный цикл сохраняется. По гонадотоксическому действию химиотерапевтические препараты могут быть подразделены на три группы:

- доказанная гонадотоксичность,
- предположительно гонадотоксичны,
- относительно гонадотоксичны.

Гонадотоксичность химиотерапевтических препаратов

Доказанная гонадотоксичность:

- циклофосфамид,
- мелфалан,
- эмбихин

Неизвестно, но предположительно гонадотоксичны:

- доксорубин,
- блеомицин,
- винкаалкалоиды (винкристин, винбластин),
- цисплатин,
- цитозин,
- таксаны

Относительно гонадотоксичны:

- метотрексат,
- 5-фторурацил,
- 6-меркаптопурин.

Не меньшее значение в индукции аменореи имеет кумулятивная доза препаратов. Например, для цисплатина эта доза более 400 мг/м², для циклофосфамида – более 7500 мг/м² [12]. Однако нельзя точно предсказать, в каком случае наступит аменорея и как длительно. Чем ближе по возрасту пациентка к естественной менопаузе, тем вероятнее у нее развитие постоянной аменореи (преждевременной менопаузы) на фоне адъювантной химиотерапии.

Таким образом, в некоторых клинических ситуациях у молодых пациенток, перенесших лечение по поводу рака молочной железы ранних стадий и сохранивших фертильность, может возникнуть желание родить ребенка. Каков риск рецидива рака молочной железы в этом случае? Во время беременности происходит значительное увеличение уровня эстрогенов и прогестерона, а также изменения иммунного статуса. Ранние работы до 80-х годов демонстрировали неблагоприятный прогноз рака молочной железы в сочетании с беременностью, что во многом объясняется поздней диагностикой заболевания во время беременности. Последующие клинические исследования из Memorial Sloan-Kettering Cancer Center в США [25] не выявили статистических различий в 5- и 10-летней выживаемости среди беременных и небеременных больных раком молочной железы без метастазов в лимфатических узлах, тогда как при метастатических формах прогноз был хуже при сочетании с беременностью. Сообщения, касающиеся беременности после лечения рака молочной железы, немногочисленны и представляют небольшое число наблюдений. В этой связи интересным является анализ International Breast Cancer Study Group (IBCSG) прогноза у 94 пациенток, забеременевших в интервале в среднем 28 мес после установления диагноза и лечения рака молочной

железы в период с 1981 по 1990 г [19]. Мастэктомия была выполнена 63 пациенткам (63%), адъювантная лучевая терапия проведена 26, адъювантная химиотерапия (CMF) – 55, адъювантная гормонотерапия – только 3, что не было рутинным в тот период. Одну беременность имели 67 пациенток, две – 17, три – 7, четыре – 2, и одна пациентка имела – 7 беременностей. Завершились родами 89 беременностей, остальные – терапевтическими абортами. У 8 из 94 пациенток рецидив заболевания развился во время беременности за 2 мес до родов или аборта, у остальных 27 – после завершения беременности. Одиннадцать больных погибли (4 из 50 с негативными лимфатическими узлами, 7 из 40 – с позитивными); пять из 11 умерших имели рецидив во время беременности. Не было ни одного случая смерти среди больных, забеременевших после 5 лет по окончании лечения. 5-летняя выживаемость составила 92%, 10-летняя – 86%. В группе сравнения из 188 больных раком молочной железы соответствующего возраста и стадии заболевания умерли 35, 5-летняя выживаемость была 85%, 10-летняя – 74%. По мнению исследователей IBCSG, более высокие показатели выживаемости среди пациенток, забеременевших после лечения раннего рака молочной железы, свидетельствуют об отсутствии неблагоприятного влияния последующих после лечения беременностей на прогноз рака молочной железы. Однако трудно согласиться с авторами статистического исследования, что беременность, кроме того, обладает противоопухолевым эффектом. Скорее можно думать о селекции более здорового контингента пациенток в группе с последующей беременностью.

Хотелось бы упомянуть еще об одной стороне проблемы беременности после лечения у молодых пациенток раком молочной железы. Во-первых, беременность крайне нежелательна в течение первых 6 мес после окончания химиотерапии в связи с тератогенным эффектом цитостатиков, а также в течение первых 3–5 лет после лечения из-за остающегося неясным прогноза рака молочной железы для будущей матери. Кроме того, при решении вопроса о беременности у молодой пациентки желательна провести обследование на наличие мутации генов BRCA1 и BRCA2 ввиду высокого риска передачи потомству наследственной формы рака молочной железы и яичника.

Контрацепция больных раком молочной железы

Крайне осторожные высказывания о возможной беременности после лечения даже ранних стадий рака молочной железы указывают на необходимость решения другого вопроса у пациен-

ток с сохраненной фертильностью. Какой вид контрацепции предпочтительнее рекомендовать данной категории онкологических пациенток?

В гинекологической практике эффективность контрацептивных средств определяется индексом Перля – число нежелательных беременностей на каждые 100 женщин за 12 мес использования контрацептива. Контрацептивные препараты подразделяются на:

1) средней степени надежности (индекс Перля 5–10):

– презервативы, диафрагмы, влагалищные таблетки, кремы, гели;

2) относительно надежные (индекс Перля 1–3):
– внутриматочные спирали, гестагенные гормональные препараты;

3) надежные (индекс Перля 0,2–0,5):
– эстроген/гестагенные препараты, стерилизация.

Рассматривая эффективными такие современные методы контрацепции, как гормональные препараты, внутриматочные спирали и стерилизацию, необходимо более подробно остановиться на их приемлемости в отношении больных раком молочной железы.

Согласно международной классификации, гормональные контрацептивы подразделяются по составу на комбинированные и чистые прогестагены. Эстрогеновый компонент в комбинированных оральных контрацептивах представлен этинилэстрадиолом. Высокодозированные препараты содержат >35 мкг этинилэстрадиола, низкодозированные – <35 мкг. Прогестагеновый компонент может состоять из норэтинодрела, этинодиола ацетата (прогестины первого поколения), норэтистерона, норгестрела, левоноргестрела (второго поколения), гестодена, дезогестрела, норгестимата (третьего поколения).

Классификация гормональных контрацептивов

Комбинированные (этинилэстрадиол + прогестаген^{1, 2, 3}):

- монофазные (логест³, фемоден³, силест³, марвелон³, мерсилон³, регулон³, новинет³, демулен, диане-35³, минизистон², микрогинон², ригевидон²);
- трехфазные (триквилар², три-регол², три-мерси³)

Чистые прогестагены:

- мини-пили (экслютон);
- депо-препараты (депо-провера, норплант);
- посткоитальные (постинор, мифепристон).

Наиболее широкое применение в настоящее время получили комбинированные оральные контрацептивы. Препараты последнего поколения содержат минимальные дозы этинилэстрадиола (20–25 мкг/сут) и

прогестагенов³ (75–150 мкг/сут). Основной механизм контрацептивного действия комбинированных оральных контрацептивов заключается в:

- блокаде овуляции,
- торможении синтеза ФСГ и ЛГ гипофизом (предотвращение созревания фолликула),
- исключении овуляторного пика ЛГ,
- увеличении вязкости цервикальной слизи (препятствует продвижению сперматозоидов).

При использовании женщинами современных низкодозированных гормональных контрацептивов показатели их здоровья практически не отличаются от средних в популяции. Однако на основании последнего мета-анализа 300 эпидемиологических исследований эксперты ВОЗ пришли к заключению, что среди пользующихся гормональными контрацептивами в 1,5 раза выше риск инфаркта миокарда, тромбоэмболий и желчекаменной болезни. При изучении риска возникновения онкологических заболеваний выявлен протективный эффект комбинированных контрацептивов в отношении рака эндометрия, а также рака яичника (снижение риска в 1,5–2 раза), при этом и у носительниц мутаций генов BRCA1 и BRCA2 [20]. Наиболее полный анализ относительного риска развития рака молочной железы на фоне приема гормональных контрацептивов был представлен в 1996 г. Collaborative Group Hormonal Factors in Breast Cancer (CGHFBC) на основании 10 когортных и 50 «случай-контроль» исследований, включавших данные о более 50 000 больных раком молочной железы и 100 000 женщин из группы контроля с учетом других факторов риска, характерных для рака молочной железы. По заключению CGHFBC [9] было отмечено незначительное увеличение риска развития рака молочной железы (1,07-1,17) среди женщин, пользующихся и ранее пользовавшихся гормональными контрацептивами, однако он не был коррелирован с длительностью, дозой и типом препарата. При анализе возраста заболевших раком молочной железы отмечено увеличение значения приема контрацептивов среди больных моложе 45 лет, особенно до 35 лет. По данным G. Ursin и соавт. [30], среди носительниц мутаций генов BRCA1 и BRCA2 при приеме гормональных контрацептивов более 2 лет до родов риск развития рака молочной железы был также выше 1,0. Неблагоприятный эффект гормональных контрацептивов в отношении риска развития рака молочной железы может быть связан не только с эстрогенным компонентом, но и прогестиновым, так как в экспериментальной онкологии отмечено усиление митотической активности клеточных элементов молочной железы под воздействием прогестерона. Таким образом, учитывая и так высокую вероятность развития рака в контрлатеральной молочной

железе у женщин, перенесших лечение по поводу рака молочной железы, назначение гормональных контрацептивов, как комбинированных, так и чистых прогестагеновых, нежелательно.

Другим высокоэффективным методом контрацепции является использование внутриматочных средств (ВМС), которые подразделяются на:

- немедикаментозные (изготовленные из инертных пластических материалов),
- медикаментозные (содержащие серебро/медь или прогестаген).

Механизм действия ВМС заключается в:

- в торможении оплодотворения яйцеклетки,
- в лизисе оплодотворенной яйцеклетки,
- в нарушении имплантации оплодотворенной яйцеклетки вследствие развития субклинических воспалительных процессов,
- в нарушении пролиферативно-секреторных процессов в эндометрии.

Использование ВМС как метода планирования семьи нашло широкое применение особенно в развивающихся странах. Однако почти 20% пациенток вынуждены прекращать использование ВМС в течение первого года из-за побочных проявлений: гиперполименореи, альгодименореи или острых воспалительных заболеваний половых органов. Местное применение контрацептива не увеличивает риска развития онкологических заболеваний, в том числе рака эндометрия, шейки матки [1]. Пациенткам, получавшим лечение по поводу рака молочной железы, с сохраненной фертильностью могут быть рекомендованы медикаментозные внутриматочные контрацептивы.

При гинекологических противопоказаниях к внутриматочной контрацепции может быть предложена более радикальная форма контрацепции – *трубная стерилизация гистероскопическим или лапароскопическим доступом*. При лапароскопическом доступе стерилизации с пациенткой может быть обсужден вопрос о выполнении одновременно двусторонней овариэктомии с целью профилактики рецидива рака молочной железы и первичного рака яичника.

Менопауза у больных раком молочной железы

Пациентки, перенесшие лечение по поводу рака молочной железы, могут предъявлять жалобы, связанные с наступлением естественной или искусственной менопаузы.

Естественная менопауза является физиологическим процессом, как следствие постепенного снижения и прекращения секреции яичниками эстрадиола (E_2) к 50-летнему возрасту. Уровень эс-

традиола снижается (< 80 пмоль/л), а концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) повышается. Эстрадиол замещается эстроном (E_1), менее активным эстрогеном, продуктом конверсии андростендиона в жировой ткани. При возрастном «выключении» функции яичников у 60–80% женщин в пери- и постменопаузе могут развиваться различные клинические проявления эстроген-дефицитного состояния или так называемые климактерические расстройства, существенно влияющие на качество жизни. По времени развития и характеру клинических проявлений климактерические расстройства делятся на ранние, средневременные и поздние.

Климактерические расстройства

Ранние симптомы:

- а) вазомоторные – приливы жара, ознобы, повышенная потливость, головные боли, гипотония или гипертензия, учащенное сердцебиение,
- б) эмоционально-вегетативные – раздражительность, сонливость. Слабость, беспокойство, забывчивость, депрессия, невнимательность, снижение либидо.

Средневременные (спустя 2–3 года после менопаузы):

- а) урогенитальные – сухость во влагалище, боль при сексуальных отношениях, зуд и жжение, цисталгии, недержание мочи,
- б) кожа и ее придатки – сухость, ломкость ногтей, появление морщин, сухость и выпадение волос.

Поздние (спустя 5 и более лет после менопаузы):

- сердечно-сосудистые заболевания (атеросклероз), обменные нарушения:
 - остеопороз,
 - болезнь Альцгеймера.

Клинические симптомы искусственной менопаузы не имеют существенных отличий, однако они развиваются быстрее и носят более агрессивный характер. Причиной преждевременной менопаузы у больных раком молочной железы, как уже отмечалось, может быть химиотерапия, овариэктомия, а также гормонотерапия агонистами гонадотропинов.

Для коррекции климактерических расстройств, с целью ликвидации ранних симптомов и профилактики средневременных и поздних осложнений, в настоящее время в цивилизованных странах широко рекомендуется заместительная гормонотерапия (ЗГТ), как вариант патогенетической терапии эстроген-дефицитного состояния в женском организме.

В отличие от гормональных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол, в препаратах ЗГТ используются менее активные эстрогены, так на-

зываемые «натуральные», эстрадиол-17 β , эстрадиола валерат (2 мг/сут), эстриол (0,5–2 мг/сут), а также конъюгированные эстрогены (0,625 мг/сут). Прогестагеновый компонент представлен производными прогестерона – медроксипрогестерона ацетатом, диогестероном (5–10 мг/сут), ципротерона ацетатом (1–2 мг/сут)- или производными 19-норстероидов – норэтистерона ацетатом (0,7–1 мг/сут), норгестрелом (0,15 мг/сут), левоноргестрелом (0,15 мг/сут).

Препараты ЗГТ делятся на три основных типа: эстрогенные, эстроген/гестагенные, эстроген/андрогенные, прогестагены.

Классификация препаратов заместительной гормонотерапии (ЗГТ) в профилактике и лечении климактерических расстройств

Эстрогены (монотерапия):

- премарин, прогинова, эстрофем, овестин (таблетки),
- овестин (вагалищные свечи, мази),
- климара (пластырь), дивигель (гель).

Комбинация эстрогенов с прогестагенами (таблетки):

- дивина, дивитрен, климен, климонорм, циклопрогинова, фемостон, трисеквенс (в циклическом режиме),
- клиогест, индивина, фемостон-контини (в непрерывном режиме).

Комбинация эстрогенов с андрогенами:

- гинодиан-депо (инъекционный).

Прогестагены (таблетки):

- тиболон (ливиал).

Назначение эстрогенной ЗГТ и комбинированной ЗГТ в течение уже первых трех месяцев ликвидирует ранние климактерические симптомы. Длительное применение препаратов ЗГТ в течение нескольких лет предупреждает развитие остеопороза, повышая плотность костной ткани, тем самым, предотвращая переломы позвоночника, шейки бедра у женщин пожилого возраста. Положительный эффект длительной эстрогенной и эстроген/гестагенной ЗГТ на сердечно-сосудистую систему объясняется повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и понижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, обладающих атерогенным свойством. На ЗГТ возлагаются надежды в улучшении когнитивных функций и снижении риска развития болезни Альцгеймера за счет воздействия эстрогенов на α - и β -эстрогенные рецепторы мозга. Однако длительная ЗГТ таит в себе две опасности: возможное развитие тромбозомболических осложнений и онкологических заболеваний, таких как рак молочной железы и,

в меньшей мере, рак эндометрия. Благодаря комбинации эстрогенов с гестагенами в препаратах ЗГТ (так называемые «защищенные эстрогены»), риск развития рака эндометрия снижается практически до популяционного уровня. Большинство случаев рака эндометрия, выявленного на фоне ЗГТ, было высокодифференцированными аденокарциномами IA стадии [26]. Кроме того, в двух крупномасштабных эпидемиологических исследованиях выявлено снижение относительного риска колоректального рака до 0,5 на фоне ЗГТ [17, 23].

Позитивный эффект ЗГТ для здоровья женщины, к сожалению, нивелируется увеличением относительного риска развития рака молочной железы при длительном приеме (5 лет и более) эстрогенных и эстроген/гестагенных препаратов. Последний реанализ 51-го эпидемиологического исследования, включавший 52 000 больных раком молочной железы и 108 000 здоровых женщин, определил этот риск в 1,31 при длительности ЗГТ более 5 лет (Early Breast..., 1997).

Поэтому дискуссионным является вопрос о назначении ЗГТ пациенткам после лечения рака молочной железы. К сегодняшнему дню опубликовано 11 исследований по ЗГТ пациенткам после лечения рака молочной железы, только в 4 из них представлены соответствующие контрольные группы. В таблице представлены дизайн и результаты исследований.

Метаанализ данных исследований, включавших 669 пациенток, не выявил увеличения относительного риска развития рецидива рака молочной железы, который составил 0,82 при средней длительности приема препаратов в 30 мес. Однако, как справедливо отмечают N. Col и соавт. [6], интерпретация столь оптимистичных заключений затруднительна ввиду разнородности и немногочисленности представленных групп пациенток, получавших вначале лечение по поводу рака молочной железы, а затем ЗГТ. В ожидании результатов проводимых в настоящее время рандомизированных исследований [22, 33], учитывая гипотетический риск развития рецидива рака молочной железы на фоне приема эстрогенных и эстроген/гестагенных препаратов, *назначение ЗГТ не показано больным, перенесшим лечение по поводу рака молочной железы независимо от стадии заболевания и длительности клинической ремиссии.*

Альтернативой эстрогенным и эстроген/гестагенным препаратам ЗГТ являются антиэстрогены, которые в настоящее время длительно назначаются с адъювантной целью больным раком молочной железы не только постменопаузального, но и молодого возраста. Одновремен-

Исследования по ЗГТ больным, получавшим лечение по поводу рака молочной железы [6]

Исследование	Число больных	Средний возраст (годы)	Стадия заболевания	Лимфатические узлы		Среднее время (мес)			Число рецидивов	Относительный риск рецидивов
				позитивные	негативные	до ЗГТ	ЗГТ	наблюдения		
Eden,1995 [15]	90	47	-	72	18	60	18	24	6	0,40
Beckmann,1998 [2]	64	-	T1-4	44	20	0	15	32	6	0,67
Ursic-Vrscaj, 1999 [29]	21	47	I-III	14	7	62	28	28	4	1,6
Vassilopoulou-Sellin,1999 [32]	39	45	T1-2	21	15	114	40	40	1	
Wile,1993 [34]	23	51	0-III	15	1	26	35,2	35,2	3	1,5
Powls,1993 [27]	35	51	T1-3	12	10	31	14,6	14,6	2	1,0
DiSaia,1996 [13]	71	50	0-III	58	13	23,8	27	35,2	7	1,17
Decker,1996 [11]	45	52	T0-4	39	22	44,4	26,4	26,4	5	1,25
Peters,1996 [24]	42	-	0-II	40	0	57	37	37	0	0,11
Bluming,1999 [4]	132	-	T0-1	160	29	59	41	41	12	1,09
Espie,1999 [16]	107	45	T0-4	72	48	96	28,8	28,8	5	0,63
ВСЕГО	669	49	-	547	183	56	30	33	51	0,82

но обладая эстрогеноподобными свойствами, тамоксифен защищает женщин после наступления естественной или преждевременной менопаузы от развития остеопороза, препятствуя снижению минеральной плотности костной ткани [18, 21]. Однако одним из значимых побочных эстрогеноподобных осложнений тамоксифена при приеме более 5 лет является увеличение в 4 раза риска развития рака эндометрия, особенно у женщин с избыточной массой тела [3, 28, 31]. В отличие от тамоксифена селективный модулятор эстрогеновых рецепторов ралоксифен является антагонистом эстрогенов в тканях репродуктивной системы, тем самым, помимо противоопухолевого эффекта в отношении рака молочной железы, он не стимулирует пролиферации эндометрии. В то же время в костной ткани и сердечно-сосудистой системе ралоксифен выступает в роли агониста эстрогенов, снижая резорбцию костной ткани и уровня атерогенных липопротеидов в крови. В настоящее время в США ралоксифен одобрен для профилактики постменопаузального остеопороза. В двойном слепом рандомизированном исследовании среди более 12 000 женщин постменопаузального возраста отмечено снижение риска развития рака молочной железы без увеличения риска развития рака эндометрия при 2-летнем приеме ралоксифена с целью профилактики остеопороза [10]. Одним из неблагоприятных побочных проявлений антиэстрогенов могут быть тромбозомболические осложнения, а

также сухость во влагалище, вазомоторные симптомы.

Альтернативой ЗГТ и антиэстрогенов для лечения и профилактики постменопаузального остеопороза у больных раком молочной железы являются негормональные препараты, увеличивающие плотность костной ткани: бисфосфанаты, кальцитонин, препараты кальция (кальций D₃, кальций-форте) и витамин D.

Бисфосфанаты широко используются в паллиативном лечении больных раком молочной железы с костными метастазами. Различают три класса бисфосфанатов:

I поколение – дидронел, клодронат, этидронат;

II поколение – алендронат, памидронат, тилудронат;

III поколение – ибандронат, резиндронат, золедронат.

В Европе у неонкологических больных для лечения остеопороза используется клодронат (бонифос) 400 мг/сут ежедневно в течение 2 нед, затем 10-дневный перерыв, в течение которого назначаются препараты кальция и витамин D. В последние 3–4 года изучается эффективность препарат второго поколения алендроната (фосамакс) 10 мг/сут, который активнее этидроната и клодроната. В последние годы интенсивно изучается третьего поколения бисфосфанатов (ибандронат и золедронат). Чаще всего побочные реакции на бисфосфанаты отмечаются со стороны желудочно-кишечного тракта (12–20%), что требует соблюдения при-

ема препаратов (за 30 мин до еды, запивая стаканом воды).

Кальцитонин – гормон, секретируемый преимущественно парафолликулярными С-клетками щитовидной железы. Наибольшее распространение для лечения остеопороза получил кальцитонин лосося – миакальцик (внутримышечно и интраназально). Суточная доза препарата может колебаться от 50 до 200 МЕ 2–3-месячными курсами в течение нескольких лет.

Кроме того, в лечении климактерических расстройств используются фитопрепараты: фитоэстрогены и фитогормоны. Фитоэстроген остеохин (синтетическое производное природных флавоноидов) по 200 мг х 3/сут применяется для лечения постменопаузального остеопороза. В России наибольшее распространение для лечения психовазомоторных расстройств получили фитогормоны, представленные экстрактами из корневищ цимицифуги (климадинон 1 таблетка х 2/сут или 30 капель/сут, климактоплан 1 таблетка х 3/сут, ременс). При неэффективности лечения фитогормонами «приливов» у больных раком молочной железы могут быть использованы малые дозы прогестинов (мегестрол ацетат по 20 мг/сут). При нежелании приема гормонального препарата могут быть рекомендованы транквилизаторы (грандаксин), антидепрессанты (ципрамил).

Таким образом, поскольку для лечения и профилактики расстройств, связанных с менопаузой, пациенткам после лечения рака молочной железы нежелательно назначение эстрогенной или эстроген/гестагенной заместительной терапии существует целый ряд альтернативных методов лечения.

Альтернативные ЗГТ методы профилактики и лечения климактерических расстройств у пациенток с диагнозом рак молочной железы

вазомоторных симптомов:

- низкие дозы прогестинов (мегейс, дюфастон, провера),
- фитогормоны (климадинон, климактоплан, ременс),
- транквилизаторы (грандаксин),
- антидепрессанты (ципрамил);

урогенитальных симптомов:

- эстриол (овестин) в виде влагалищных свечей, мазей;

сердечно-сосудистых заболеваний:

- фитоэстрогены
- статины (липостат);

остеопороза:

- физические упражнения, плавание
- питание продуктами, богатыми кальцием (молоко, творог, сыр, некоторые овощи, фрукты, рыба)
- препараты кальция: кальция карбонат, цитрат, фосфат, лактат, глюконат (кальций-D₃ «Никомед», кальций-форте «Сандоз»),
- витамин D (альфа D₃ «Тева»),
- фитоэстрогены,
- бисфосфонаты (бонефос, фосамакс),
- кальцитонин (миакальцик),
- иприфлавон (остеохин),
- антиэстрогены (тамоксифен, торемифен, ралоксифен)

В этой статье мы попытались дать ответы на вопросы, которые нередко ставит «жизнь после рака молочной железы» у женщин любого возраста; но мы понимаем, что многие решения могут быть спорными, и каждая конкретная клиническая ситуация требует строго индивидуального подхода, часто компромиссного.

Литература

1. Бохман Я.В., Сафронникова Н.Р. Онкологические аспекты гормональной и внутриматочной контрацепции// *Злокачественные опухоли и беременность/ Под ред. Напалкова Н.П., Бохмана Я.В., Вагнера Р.И.* – Л., 1981. С. 61-76.
2. Beckmann M.W., Mohrmann T., Kuschel B. et al. *Hormonersatztherapie (HRT) nach mammarkarzinomenkrankung-ergebnisse einer – studie beobachtungs // Gebertsh u Frauenheilk.* – 1998. – Bd. 58. – S. 196-196.
3. Berstein L., Deapen D., Cerhan J.R. et al. *Tamoxifen Therapy for Breast Cancer and Endometrial Cancer//J. Natl. Cancer Inst.* – 1999. – Vol. 91. – P. 1654-1662.
4. Bluming A.Z., Waisman J.R., Dosik G.M. et al. *Hormone replacement therapy (HRT) in women with previously treated primary breast cancer //Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 18. – P. 124a.
5. Cauley J.A., Seeley D.G., Ensrud K. et al. *Estrogen replacement therapy and fractures in older women//Ann. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 122. – P. 9-16.
6. Col N.F., Hirota L.K., Orr R.K. et al. *Hormone Replacement Therapy after Breast Cancer: A Systemic Review and Quantitative Assessment of Risk// J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 2357-2363.
7. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Breast cancer and hormonal contraceptives: Further results //Contraception.* – 1996. – Vol. 54 (Suppl. 3). – P. 1-106.
8. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1996) *Breast cancer and hormonal contraceptives: Collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies //Lancet.* – 1996. – Vol. 347. – P. 1713-1727.

9. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer // *Lancet*. – 1997. – Vol. 350. – P. 1047-1059.
10. Cummings S.R., Norton L., Eckert S. et al. Raloxifene reduces the risk of cancer and may decrease the risk of endometrial cancer in post menopausal women: two year findings from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 17. – P. 2a.
11. Decker D., Cox T., Burdakin J. et al. Hormone replacement therapy (HRT) in breast cancer survivors // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 15. – P. 136.
12. Delbeke L., Punjabi U., Peeters K. Prevention of infertility possible in women: is infertility before and during cancer treatment preventable? // *Ann. Oncol.* – 2001. – Vol. – P. 175-178.
13. Di Saia P.J., Grosen, Kurosaki T. et al. Hormone replacement therapy in breast cancer survivors: A cohort study // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 174. – P. 1494-1498.
14. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer // *Lancet*. – 1997. – Vol. 350. – P. 1047-1059.
15. Eden J.A., Bush T., Nand S., Wren B.G. A case-controlled study of combined continuous estrogen-progestin replacement therapy among women with a personal history of breast cancer // *Menopause*. – 1995. – Vol. 2. – P. 67-72.
16. Espie M., Gorins A., Perret F. et al. Hormone replacement therapy (HRT) in patients(pts) treated for breast cancer: Analysis of a cohort of 120 patients // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 19. – P. 586a.
17. Fernandez E., La Vecchia C., Braga C. et al. Hormone replacement therapy and risk of colon and rectal cancer // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 1998. – Vol. 7. – P. 329-333.
18. Fonander T., Rutqvist L.E., Sjoberg H.E. Long-term adjuvant tamoxifen in early breast cancer: Effect on bone mineral density in postmenopausal women // *J. Clin. Oncol.* – 1990. – Vol. 8. – P. 1019-1024.
19. Gelber S., Coates A.S., Goldhirsh A. et al. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 1671-1675.
20. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Hormonal contraception and postmenopausal hormonal therapy. – Lion: IARS, 1999. – Vol. 72. – P. 660 s.
21. Love R.R., Barden H.S., Mazess R.B. et al. Effect of tamoxifen on lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women after five years // *Arch. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 154. – P. 2585-2588.
22. Marsden J., Baum M., Whitehead M.I. et al. A randomised trial of HRT in women with history of Breast cancer: A feasibility study // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 1997. – Vol. 76. – P. 22.
23. Persson I., Yuen J., Bergkvist L. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy – Long-term follow-up of a Swedish cohort // *Int. J. Cancer*. – 1997. – Vol. 67. – P. 327-332.
24. Peters G.N., Jones S.E. Estrogen replacement therapy in breast cancer patients: A time for change? // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 15. – P. 121.
25. Petrek J.A. Breast cancer and pregnancy // Harris J.R., Morrow M., Lippman M.E. et al. eds. *Diseases of the Breast*. – Philad.: Lippincott-Raven Publishers, 1996. – P. 883-892.
26. Pike, M.C., Peters, R.K., Cozen, W. Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer // *J. Nat. Cancer Inst.* – 1997. – Vol. 89. – P. 1110-1116.
27. Powles T.P., Casey S., O'Brien M., Hickish T. Hormone replacement after breast cancer // *Lancet*. – 1993. – Vol. 42. – P. 60-61.
28. Sasco A.J., Chaplain G., Amoros E., Saez S. Endometrial cancer: effect of tamoxifen and castration by radiotherapy // *Epidemiology*. – 1996. – Vol. 7. – P. 9-13.
29. Ursic-Vrscaj M., Bebar S. A case-control study of hormone replacement therapy after primary surgical breast cancer treatment // *Europ. J. Surg. Oncol.* – 1999. – Vol. 25 – P. 1909-1913.
30. Ursin G., Hendersen, B.E., Haile R.W. et al. Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BrCA1/BrCA2 mutations more than in other women? // *Cancer Res.* – 1997. – Vol. 57 – P. 3678-3681.
31. van Leeuwen F.E., Benraadt J., Coebergh J.W. et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer // *Lancet*. – 1994. – Vol. 343. – P. 448-452.
32. Vassilopoulou-Sellin R., Asmar L., Hortobagyi G.N. et al. Estrogen replacement therapy after localized breast cancer: Clinical outcome of 319 women followed prospectively // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 1482-1487.
33. Vassilopoulou-Sellin R., Theriault R., Klein M.J. Estrogen replacement therapy in women with prior diagnosis and treatment for breast cancer. *Proc. 32nd Annual Meeting Amer // Soc. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 15. – P. 50.
34. Wile A.G., Opfell R.W., Magileth D.A. Hormone replacement therapy in previously treated breast cancer survivors // *Amer. J. Surg.* – 1993. – Vol. 165. – P. 372-375.