

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ВЫЖИВШИХ ПОСЛЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

**Ю. Г. Паяниди^{1,2,3}, В. Ю. Сельчук², Ю. Э. Доброхотова³, Т. М. Кочоян²,
О. П. Гребенникова², М. Г. Венедиктова³, К. И. Жордания⁴**

¹ ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва

³ ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

⁴ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Цель исследования. Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о возможностях использования менопаузальной гормональной терапии у больных после лечения злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы.

Материал и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в Pubmed по данной теме, опубликованных за последние 10 лет.

Результаты. На сегодняшний день в России женщины в пре- и постменопаузе составляют более 21 млн человек. Частота климактерических симптомов у этого контингента варьируется от 40 до 60 %. Особое место среди них занимает группа женщин после лечения онкологических заболеваний, у которых посткастрационный синдром или преждевременная недостаточность яичников наступают в среднем на 10–15 лет раньше, чем в общей популяции. При этом симптомы менопаузы протекают особенно остро. Однако основной метод коррекции этого состояния — менопаузальная гормональная терапия — вызывает много споров и сомнений, связанных с различными рисками. В этой статье мы рассматриваем последние данные мировой литературы от экспериментов *in vitro* до клинических исследований, касающихся менопаузальной гормональной терапии у выживших после онкологических заболеваний органов женской репродуктивной системы.

Заключение. Необходимо отметить, что оценить связанные с менопаузальной гормональной терапией дополнительные риски нелегко, особенно у онкологических больных. Тем не менее такие исследования необходимо продолжать, чтобы при индивидуальном принятии решения в каждом конкретном случае онкологической больной клиницист располагал достаточными данными, на которых это решение должно основываться.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, онкологические больные, опухоли женской репродуктивной системы, реабилитация

POSSIBILITIES OF THE USE OF MENOPAUSAL HORMONE THERAPY IN SURVIVORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM CANCERS

**Yu.G. Payanidi^{1,2,3}, V. Yu. Selchuk², Yu.E. Dobrokhotova³, T. M. Kochoyan²,
O. P. Grebennikova², M. G. Venediktova³, K. I. Zhordania⁴**

¹ Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N. I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

⁴ Federal State Budgetary Institution "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Objective of the study is to carry out a systematic analysis of data available in current literature, on the possibilities of the use of menopausal hormone therapy in patients after the treatment of malignant neoplasms of female reproductive system organs.

Materials and Methods. The review comprises the data of foreign and Russian scholarly articles found in PubMed on the subject, published over the past 10 years.

Results. At present, pre- and postmenopausal women in Russia account for more than 21 million people. Frequency of menopausal symptoms in this population varies from 40 to 60 %. A contingent of women who underwent treatment for cancer and suffer premature ovarian failure on average 10–15 years earlier, than in general population, stands out among them. Notably, symptoms of menopause they experience are particularly severe. However, the main method of the correction for this condition — menopausal hormone therapy — gives rise to a lot of controversy and doubts, associated with various risks. This article reviews the latest data of world literature from in vitro experiments to clinical studies related to menopausal hormone therapy in survivors of female reproductive system cancers.

Conclusion. It should be emphasized, that it is not easy to assess additional risks associated with menopausal hormone therapy. Nevertheless, it is essential to continue further research in this area in order to ensure that in “individualized case-by-case decision making process” for each particular cancer patient, a clinician should have sufficient data to base this decision.

Keywords: menopausal hormone therapy, cancer patients, female reproductive system tumors, rehabilitation

Введение

Быстрое развитие онкологии как науки приводит к увеличению выживаемости больных, перенесших лечение по поводу онкологических заболеваний. Все больше и больше из них либо доживают до возраста естественной менопаузы, либо сталкиваются с побочными эффектами лечения, ставшими причинами преждевременной недостаточности яичников или посткастрационного синдрома, тревожных вазомоторных нарушений, долгосрочных негативных последствий для сердечно-сосудистой системы и скелета. При этом чаще всего пациентки с онкологической патологией испытывают симптомы преждевременной менопаузы на 10–15 лет раньше, чем женщины в естественной менопаузе.

Считается, что «золотым стандартом» реабилитации больных с преждевременной недостаточностью яичников является менопаузальная гормональная терапия (МГТ), которая позволяет частично восполнить дефицит половых гормонов, что приводит к улучшению общего состояния больной и обеспечивает профилактику обменных нарушений.

Таким образом, все больше и больше женщин, выживших после онкологических заболеваний, нуждаются в эндокринологической помощи и обращаются за ней. Однако неправильное трактование крупного рандомизированного плацебо-контролируемого американского исследования WHI (Women's Health Initiative) [1] привело к ир-

рациональному страху перед МГТ как у населения в целом, так и у некоторых медицинских работников. Многим врачам кажется логичным и безопасным решение избежать назначения МГТ, предполагая, что такое отношение определенно не причинит вреда, тогда как решение назначать эти препараты может нести онкологические и тромбоэмболические риски и даже может привести к судебному разбирательству в случае потенциально связанного осложнения. Однако еще до публикации результатов WHI было известно, что преждевременная менопауза сокращает продолжительность жизни женщин на годы из-за последствий для опорно-двигательной и сердечно-сосудистой систем и этот негативный эффект коррелирует с продолжительностью периода гипоэстрогемии. Следовательно, отказ от МГТ также должен быть подтвержден доказательствами и должен быть взвешен с учетом рисков. Тем не менее онкологические риски МГТ чрезвычайно трудно оценить.

Онкологический риск МГТ требует рассмотрения с двух сторон: потенциал МГТ вызывать опухоли у женщин, у которых нет онкологического анамнеза, и потенциал вызывать рецидив и прогрессирование заболевания после проведенного лечения онкологической патологии. Первый вопрос часто задают пациентки, и на него необходимо давать пояснения, особенно тем, кто получает МГТ. На сегодняшний день доступно множество данных крупных

рандомизированных контролируемых исследований и соответствующих руководств по наиболее распространенным злокачественным новообразованиям, таким как рак молочной железы или колоректальный рак. Большинство из них рассмотрены в клинических рекомендациях по гормональной терапии в период менопаузы, таких как рекомендации Международного общества по менопаузе (IMS) [2], Американского колледжа акушеров и гинекологов (ACOG) [3].

Ситуация гораздо сложнее, когда речь заходит о выживших после лечения злокачественных опухолей. У них может развиваться преждевременная недостаточность яичников как следствие лечения рака (хирургическое вмешательство, химиотерапия или лучевая терапия), или в результате независимого заболевания (например, генетические или аутоиммунные заболевания, или следствие другой доброкачественной патологии яичников), или просто они могут прожить достаточно долго, чтобы достичь возраста физиологической менопаузы примерно в возрасте 50 лет. МГТ может быть необходима из-за выраженной симптоматики, но молодые пациентки с бессимптомным течением также нуждаются в подобном лечении, если нет противопоказаний. Хорошо известно, что отказ от МГТ снижает не только качество, но и ожидаемую продолжительность жизни молодых пациенток в менопаузе на несколько лет. Так, в голландском исследовании М. Е. Ossewaarde и соавт., 2005, было обнаружено, что за 17-летний период наблюдения были потеряны два года в основном из-за сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза [4]. Таким образом, не только неадекватное начало МГТ, но и необоснованный отказ от нее «на всякий случай» наносит вред пациенту.

Однако принятию профессиональных решений препятствуют несколько факторов. Основная проблема заключается в почти бесконечном количестве возможностей, которые биологически характеризуют двух потенциально противодействующих участников: онкологическое заболевание и гормональную терапию. Решение врача при этом зависит от:

- общих онкологических характеристик злокачественной опухоли и проводимой ранее

или текущей терапии (учитывается пораженный орган, гистологический тип, молекулярно-генетические характеристики, степень дифференцировки и стадия опухоли, применяемая терапия, продолжительность ремиссии и онкологический прогноз);

- характеристики планируемой МГТ (тип эстрогенных и прогестагенных препаратов, доза, последовательный или непрерывный режим фиксированной комбинации, способ введения, продолжительность терапии);

- онкологически значимых эндокринных характеристик опухоли, например статус гормональных рецепторов (наличие гормональных рецепторов, подтипы рецепторов), предыдущая или текущая гормональная терапия онкологического заболевания (ингибиторы ароматазы, селективные модуляторы рецепторов эстрогена, селективные разрушители рецепторов эстрогена, а-ГнРГ) или влияние женских гормонов на данную ткань в целом или на конкретный тип опухоли в частности. Возможно даже, что МГТ *in vivo* оказывает свое влияние на рецидив и прогрессирование опухоли (даже противореча результатам *in vitro* для изолированных клеток или тканей опухоли) не путем воздействия на сами злокачественные клетки, а скорее опосредованно влияя, например, на окружающую стромальную ткань, иммунный ответ организма, или клетки и структуры, участвующие в метастазировании.

Очевидно, что, хотя индивидуальное принятие решения в каждом конкретном случае онкологической больной необходимо, данные, на которых это решение должно основываться, не всегда могут быть легкодоступны. На сегодняшний день получить соответствующую информацию о влиянии МГТ на тот или иной тип опухоли возможно только из статей по доклиническим исследованиям, отчетов о клинических случаях, ретроспективных исследований, рандомизированных контролируемых испытаний и мета-анализов. Их возможности для прогнозирования рисков и преимуществ МГТ в данных клинических условиях различны, тем не менее они могут быть единственным источником информации для клинициста.

В этой статье, опираясь на данные мирового опыта, мы рассмотрим возможности примене-

ния МГТ у больных, получивших лечение по поводу злокачественных опухолей женской репродуктивной системы.

Рак молочной железы

Одной из наиболее часто встречающихся клинических ситуаций в вопросе возможности применения МГТ у онкологических пациенток является просьба перенесших лечение рака молочной железы облегчить симптомы менопаузы. Их менопауза может быть результатом химио- или лучевой терапии, или какого-либо вида антиэстрогенной гормональной терапии. Общий подход однозначен, как указано в руководстве Международного общества менопаузы: этим пациенткам не следует назначать менопаузальную гормональную терапию [2]. Скорее, следует предпочесть негормональные методы, включая изменение образа жизни [5]. Хотя наблюдательные исследования и исследования «случай-контроль» до 2002 г. не указывали на повышенный риск возникновения рецидива у таких больных [6–9]. Однако первое крупное рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) в данной области изменило отношение к этому вопросу и с тех пор доминирует в профессиональном подходе. Исследование HABITS было прекращено в 2003 г., через 2,1 года, поскольку результаты показали повышенный риск возникновения рецидива рака молочной железы ($n = 434$, 26 случаев рецидива в группе МГТ против семи случаев в группе без МГТ, ОР: 3,3) [10]. Другое РКИ того времени, Стокгольмское исследование, также было остановлено на основании результатов исследования HABITS, хотя его результаты не показали повышенного риска рецидива, с ОР 0,82 при преждевременном прекращении исследования ($n = 379$). Однако между двумя исследованиями были выявлены существенные различия в оценке положительного состояния лимфатических узлов и применении тамоксифена. Хотя первоначальные результаты РКИ казались противоречивыми, и даже сейчас нельзя сделать однозначный вывод, исследования последнего десятилетия, включая расширенные последующие исследования привычек и Стокгольмское исследование, по-видимому, указали на повышенный риск возникновения рецидива рака молочной железы после различ-

ных режимов МГТ, при этом относительный риск (RR) рецидива варьировал от 2,0 до 3,6 [11, 12]. В ходе расширенного изучения результатов HABITS L. Holmberg и коллеги обнаружили ОР рецидива 2,4 ($n = 442$, средняя продолжительность МГТ — 24 мес, период наблюдения — 5 лет, рецидивы — у 22,2 % применявших МГТ по сравнению с 8,0 % не применявших) [13]. Результаты 10-летнего наблюдения в Стокгольмском исследовании также указывают на повышенный риск возникновения рецидива рака молочной железы. В исследовании M. Fahlen и соавт. был выявлен коэффициент риска (HR) 3,6 для рецидива заболевания ($n = 378$, средняя продолжительность МГТ — 26 мес, рецидивы — у 7,4 % пользователей МГТ по сравнению с 2,1 % у тех, кто не использовал МГТ) [14].

Были протестированы не только схемы пероральной МГТ эстроген + прогестаген, но и тиболон — соединение, которое метаболизируется до эстрогенного, прогестагенного и андрогенного изомера и обычно используется для МГТ. Тиболон, селективный тканевой регулятор эстрогенной активности, представляет собой синтетический стероид с отличными фармакологическими и клиническими характеристиками в отличие от традиционной гормональной терапии в период менопаузы. Доказано, что тиболон вызывает эстрогенную активность в головном мозге, влагалище и костях, но остается неактивным в эндометрии и молочной железе [15]. Исследование LIFT (долгосрочное вмешательство при переломах с помощью тиболона) доказало, что тиболон не только снижает риск переломов у пациенток с остеопорозом в постменопаузе, но и значительно снижает риск возникновения инвазивного рака молочной железы (отношение шансов 0,32) [16]. Другое исследование — LIBERATE (хирургическое вмешательство после рака молочной железы: конечные точки эффективности, рецидива и переносимости) было проведено для оценки применения тиболона у перенесших лечение рака молочной железы. Хотя минеральная плотность костной ткани (МПК) и климактерические симптомы значительно улучшились, исследование было преждевременно прекращено из-за повышенного риска возникновения рецидива ($n = 3098$, продолжительность

наблюдения 3,1 года, рецидив рака молочной железы — 15,2 % при приеме тиболона против 10,7 % при приеме плацебо, ОР: 1,4) [17–19]. Интересно, что рецидив рака наблюдался только в группе с нормальной МПК, что предполагает локальный эффект эстрогена, не связанный с циркулирующим эстрогеном в плазме. К сожалению, из-за разочаровывающих результатов этих преждевременно прекращенных исследований не удалось получить четкого представления о безопасности МГТ у перенесших лечение рака молочной железы в следующем десятилетии.

Хотя МГТ, как правило, противопоказана больным раком молочной железы, в основном на основании упомянутых выше исследований, некоторые моменты стоит учитывать при принятии решения.

Различные молекулы, используемые для МГТ, и разные схемы лечения приводили к противоречивым результатам в отношении риска рецидива заболевания.

Эффект тиболона может быть изменен присутствием в опухоли рецепторов эстрогенов и параллельной гормональной терапией онкологического заболевания: в то время как риск рецидива был высоким при использовании ингибитора ароматазы (ОР: 2,42) или а-ГнРГ (ОР: 2,29), существенного повышения относительного риска не наблюдалось в случаях, не связанных с рецепторами эстрогена (ОР: 1,15) и получавших тамоксифен (ОР: 1,25). Различия могут быть объяснены различными антиэстрогенными эффектами, приводящими к усилению или понижению регуляции, или блокированию рецепторов эстрогенов.

Для облегчения симптомов урогенитальной атрофии также широко используется местная терапия эстрогенами. При вагинальном применении таблетка эстрогена в низких дозах обеспечивает поступление 1,14 мг эстрогена в год по сравнению с 182,5 мг, доставляемыми стандартной дозой пероральной таблетки эстрогена [20]. Сравнивая больных раком молочной железы, принимавших вагинальные эстрогены, и не принимавших МГТ, Е. М. Durna и соавт. обнаружили 9,1 % рецидивов у тех, кто принимал вагинальные эстрогены, по сравнению с 29,5 % у тех, кто не принимал МГТ (ОР: 0,18; 0,04–0,75) [21]. М. Fahlen и соавт. сравнили исполь-

зование пероральной и местной эстрогеновой МГТ у больных раком молочной железы. Рецидив был выявлен у 7,4 % по сравнению с 2,1 % в двух группах соответственно [22]. Смертность между двумя группами, однако, существенно не отличалась. Общеизвестно, что любая форма местного применения эстрогенов противопоказана во время адъювантной терапии ингибиторами ароматазы, поскольку уровень эстрогенов в сыворотке крови у таких больных должен поддерживаться строго на нулевом уровне.

Продолжительность МГТ, по-видимому, также имеет значение, хотя и здесь нельзя делать прямых выводов. Исследования, охватывающие более длительные периоды МГТ у больных после лечения рака молочной железы (24–42 мес), как правило, сообщают о большем количестве рецидивов и повышенной смертности [13, 22, 23] по сравнению с более короткими периодами МГТ (12–22 мес) [21, 24].

Особая ситуация возникает у женщин — носительниц мутаций генов *BRCA1/2* после профилактической двусторонней сальпингоофорэктомии и, таким образом, столкнувшихся с преждевременной менопаузой. В таких ситуациях врач-клиницист может дать следующие рекомендации, согласно данным А. Finch [25]:

- если в молочных железах патология не выявлена и в анамнезе отсутствует рак молочной железы как у носительниц мутаций *BRCA1*, так и у носительниц мутаций *BRCA2*, МГТ может быть предложена до наступления естественной менопаузы (50 лет);

- если была выполнена профилактическая мастэктомия, а в анамнезе отсутствует рак молочной железы, следует предложить МГТ до наступления естественной менопаузы (50 лет);

- если у пациентки был рак молочной железы, МГТ противопоказана.

В недавнем международном когортном исследовании женщин с мутацией гена *BRCA1* после профилактической овариэктомии и с интактной молочной железой было обнаружено, что риск развития рака молочной железы повышался при применении комбинированной (эстроген-прогестинной) МГТ, но риск не увеличивался при терапии только эстрогенами. Это открытие согласуется с наблюдениями за МГТ

и риском развития рака молочной железы в естественной менопаузе и повышает показания к удалению не только придатков, но и матки у женщин — носительниц мутаций генов *BRCA1/2* [26].

Злокачественные опухоли яичников

Поскольку злокачественные новообразования яичников гистологически представляют собой гетерогенные заболевания, то составить общие рекомендации в отношении МГТ у таких больных практически невозможно, хотя в клинической практике ситуация немного проще, поскольку примерно 90 % злокачественных новообразований яичников представляют собой эпителиальные опухоли. Несколько исследований и их мета-анализы показали, что МГТ либо не увеличивает частоту рецидивов злокачественного заболевания, либо (в некоторых исследованиях, например Mascharenas et al.) даже значительно увеличивает выживаемость больных раком яичников [27–34].

Сроки наблюдения за такими пациентками в представленных исследованиях варьируются от 42 мес до 19 лет, таким образом, эти результаты верны в долгосрочной перспективе. Однако эндометриоидный рак яичников обычно упоминается как вариант, который может быть чувствителен к эстрогену, поэтому большинство экспертов рекомендует избегать назначение МГТ таким больным [35, 36]. Вместе с тем это может показаться нелогичным, учитывая тот факт, что больным раком эндометрия МГТ не противопоказана.

Применение МГТ при более редких опухолях яичников имеет менее убедительные доказательства, учитывая меньшее количество случаев и, следовательно, сложность сбора популяционных данных. Считается, что МГТ после лечения опухолей зародышевых клеток яичников, вероятно, не несет дополнительного риска возникновения рецидива [35].

Другой тип злокачественных новообразований яичников, при котором обычно рекомендуется избегать назначения МГТ, — это гранулезноклеточная опухоль, наиболее распространенная стромальная опухоль яичников, связанная с половыми хордами. Хотя нет прямых доказательств, подтверждающих или опровергающих долго-

срочный негативный эффект МГТ при этой патологии, учитывая ее гормонально активный характер, возможно, безопаснее не начинать МГТ у этих пациенток [35, 37, 38].

Рак эндометрия

Рак эндометрия чувствителен к эстрогену в 90 % случаев (тип I) и эстрогеннезависим только в 10 % наблюдений (тип II, чаще всего серозная папиллярная карцинома). Хотя можно было ожидать увеличения частоты рецидивов после начала МГТ, исследования, опубликованные за последние десятилетия, не подтверждают эту гипотезу. Несколько небольших обсервационных исследований последовательно показали, что частота рецидивов и безрецидивная выживаемость были не хуже, более того, в большинстве случаев они были даже лучше в группах МГТ, чем в группах без МГТ [39–41]. Исследования были далеко не единообразными: в большинстве случаев были включены пациенты с I и II стадиями (в одном исследовании также была III стадия). Сроки наблюдения составили 42–87 мес, а МГТ включала либо только эстроген, либо комбинацию эстроген + прогестаген. Аналогичные результаты были получены как в единственном проспективном рандомизированном контролируемом исследовании R. R. Varakat и соавт. (2006), в этой области с участием более 1200 пациенток [42], так и в метаанализе S. H. Shim (2014), где участвовали почти 900 пациенток с МГТ по сравнению с 1100 пациентками контрольной группы [43]. Последний мета-анализ также показал, что МГТ с эстрогеном и прогестинном оказывала защитный эффект против рецидива рака (ОШ: 0,23; 95 % ДИ 0,08–0,66), тогда как терапия только эстрогенами не показала такого эффекта (ОШ: 0,35; 95 % ДИ 0,06–2,10).

Относительно того, когда начинать МГТ, можно сослаться только на исследования, перечисленные выше. МГТ начинали после периода безрецидивной выживаемости от 1 до 60 мес (после операции), но в большинстве случаев период, прошедший после операции, составлял от 3 до 12 мес.

Невозможно найти конкретных исследований по МГТ у больных после эстрогеннезависимого агрессивного рака эндометрия II типа,

но, поскольку такая опухоль не чувствительна к эстрогену, логично предположить, что применение МГТ при этом заболевании не более опасно, чем при гормонозависимом раке эндометрия I типа.

Саркомы матки

Злокачественные мезенхимальные опухоли, или саркомы матки, — сравнительно редко встречающиеся опухоли различного происхождения. К ним относят лейомиосаркому, эндометриальную стромальную саркому, карциносаркому, аденосаркому. Считается, что эндометриальная стромальная саркома экспрессирует рецепторы эстрогена и прогестерона, а МГТ с эстрогенами и тамоксифен оказывают неблагоприятное влияние на исход заболевания [44]. Поэтому следует избегать назначения МГТ при этих опухолях.

Вместе с тем, хотя лейомиосаркомы очень часто экспрессируют рецепторы эстрогена и прогестерона [45], удаление яичников во время гистерэктомии не улучшило пятилетнюю общую выживаемость таких больных в исследовании, опубликованном Карр и соавт. (2008) [46]. Это может указывать на то, что лейомиосаркома нечувствительна к гормонам и МГТ может быть назначена, как предполагают некоторые эксперты [47]. Другие, однако, считают МГТ слишком рискованной для таких пациенток и голосуют против, учитывая отсутствие прямых данных, подтверждающих или опровергающих ее безопасность [37].

При карциносаркомах и аденосаркомах МГТ может быть применена [47].

Рак шейки матки

Говорить о влиянии МГТ на результаты лечения больных раком шейки матки (РШМ) достаточно непросто, поскольку МГТ используют преимущественно в экономически развитых странах, где риск возникновения РШМ снижен из-за проведения профилактических мероприятий.

В 80–90 % случаев злокачественные опухоли шейки матки — это плоскоклеточный рак, который, как известно, не зависит от эстрогена. Как продемонстрировали E. Ploch и соавт. десятилетия назад [48], МГТ либо только эстрогенами, либо в комбинированной форме эстрогены +

прогестины действовала благоприятно на таких пациенток. В группе МГТ рецидив составил 20 %, а пятилетняя общая выживаемость — 80 %, тогда как в контрольной группе они составили 32 и 65 % соответственно.

Затем в рандомизированных контролируемых исследованиях, таких как WHI [1], и в исследовании HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) [49] не было выявлено увеличения риска возникновения рака шейки матки при применении МГТ.

Долгосрочные когортные исследования также показали отсутствие повышения риска развития рака шейки матки при применении МГТ.

Наличие HPV-инфекции не является противопоказанием для назначения МГТ.

Вместе с тем 10–20 % случаев рака шейки матки — это аденокарцинома, а ее биологическое поведение напоминает рак эндометрия. Это необходимо учитывать при принятии решения о проведении МГТ и, вероятно, целесообразно выбрать комбинированный режим (эстрогены + прогестины), как обсуждалось выше в разделе о раке эндометрия. Насколько нам известно, на сегодняшний день пролеченный рак шейки матки не является противопоказанием для МГТ.

Рак влагалища и вульвы

Большинство злокачественных опухолей влагалища и вульвы являются плоскоклеточными карциномами и в том, что касается нечувствительности к гормонам, ведут себя аналогично плоскоклеточному раку шейки матки [50, 51]. Таким образом, МГТ не противопоказана при этих патологиях.

Вагинальная (светлоклеточная) аденокарцинома чаще всего развивается после внутриутробного введения диэтилстильбэстрола, а аденокарцинома вульвы может развиваться из бартолиновых желез. Эти формы аденокарциномы встречаются слишком редко, и их связь с МГТ четко не определена, поэтому здесь конкретных рекомендаций давать нельзя. В литературе можно найти лишь несколько спорадических повторных случаев, указывающих на связь между неконтролируемой экспозицией эстрогена и вагинальной аденокарциномой [52], но надежные доказательства отсутствуют.

Заключение

В заключение нельзя не отметить, что оценить связанные с МГТ дополнительные риски у онкологических больных нелегко. Практически каждая опухоль является новой и потенциально беспрецедентной по своим онкогенным мутациям, статусу гормональных рецепторов и биологической природе, даже если медицинская наука пытается группировать их в соответствии с органами, гистологическими или молекулярными характеристиками. Различные стадии, степени тяжести и ранее проведенное

лечение больше усложняют принятие решения. Очевидно, что решение за или против МГТ всегда должно приниматься индивидуально в каждом конкретном случае и совместно с пациенткой. Оценка соотношения риска и пользы должна основываться на широком спектре научных данных различного качества, в зависимости от их доступности: от исследований *in vitro* до клинических исследований, причем последние варьируются от отчетов об отдельных случаях до мета-анализа нескольких рандомизированных проспективных исследований.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Anderson G. L., Judd H. L., Kaunitz A. M., et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1739–48.
2. Baber R. J., Panay N., Fenton A., Apr, I. M. S. Writing Group (2016) IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*(2):109–150.
3. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. (2014) *Obstet Gynecol.* 123(1):202–16.
4. Ossewaarde M. E., Bots M. L., Verbeek A. L., et al. Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiology.* 2005;16(4):556–562.
5. Murthy V., Chamberlain R. S. Menopausal symptoms in young survivors of breast cancer: a growing problem without an ideal solution. *Cancer Control.* 2012;19(4):317–329.
6. Cobleigh M. A., Berris R. F., Bush T. Estrogen replacement therapy in breast cancer survivors. A time for change. *JAMA.* 1994;272(7):540–545.
7. 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;17(5):1482–1487.
8. Vassilopoulou-Sellin R., Theriault R., Klein M. J. Estrogen Replacement Therapy in Women with Prior Diagnosis and Treatment for Breast Cancer. *Gynecol Oncol.* 1997;65(1):89–93.
9. O'Meara E. S., Rossing M. A., Daling J. R., et al. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(10):754–762.
10. Holmberg L., Anderson H. HABITS steering and data monitoring committees HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet.* 2004;363(9407):453–455.
11. Lupo M., Dains J. E., Madsen L. T. Hormone Replacement Therapy: An Increased Risk of Recurrence and Mortality for Breast Cancer Patients? *J Adv Pract Oncol.* 2015;6(4):322–330.
12. Brewster A., Do K. A., Thompson P. A., et al. Relationship between epidemiologic risk factors and breast cancer recurrence. *J Clin Oncol.* 2007;25(28):4438–4444.
13. Holmberg L., Iversen O. E., Rudenstam C. M., et al. HABITS Study Group Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(7):475–482.
14. Fahlén M., Fornander T., Johansson H., et al. Wilking N, von Schoultz E. Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. *Eur J Cancer.* 2013;49(1):52–59.
15. Lee J. K., Yun H., Kim H., Yun Bo H., Seo S. K. Tibolone and Breast Cancer. *J Menopausal Med.* 2023 Dec; 29(3): 92–96
16. Cummings S. R., Ettinger B., Delmas P. D., et al. Trial Investigators LIFT. The Effects of Tibolone in Older Postmenopausal Women. *N Engl J Med.* 2008;359(7):697–708.
17. Kenemans P., Bundred N. J., Foidart J. M., et al. LIBERATE Study Group Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(2):135–146.
18. Bundred N. J., Kenemans P., Yip C. H., et al. Tibolone increases bone mineral density but also relapse in breast cancer survivors: LIBERATE trial bone substudy. *Breast Cancer Res.* 2012;14(1):R13.
19. Sismondi P., Kimmig R., Kubista E., et al. Effects of tibolone on climacteric symptoms and quality of life in breast cancer patients-data from LIBERATE trial. *Maturitas.* 2011;70(4):365–372.

20. Pruthi S., Simon J. A., Early A. P. Current overview of the management of urogenital atrophy in women with breast cancer. *Breast J.* 2011;17(4):403–408.
21. Durna E. M., Wren B. G., Heller G. Z., et al. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer: Cancer recurrence and mortality. *Med J Aust.* 2002;177(7):347–351.
22. Fahlen M., Fornander T., Johansson H., et al. Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. *Eur J Cancer.* 2013;49:52–59.
23. Decker D. A., Pettinga J. E., Vander Velde N., et al. Estrogen replacement therapy in breast cancer survivors: A matched-controlled series. *Menopause.* 2003;10(4):277–285.
24. DiSaia P. J., Brewster W. R., Ziogas A., Anton-Culver H. Breast cancer survival and hormone replacement therapy: A cohort analysis. *Am J Clin Oncol.* 2000;23(6):541–545.
25. Finch A., Evans G., Narod S. A. BRCA carriers, prophylactic salpingo-oophorectomy and menopause: clinical management considerations and recommendations. *Women's Health (Lond)* 2012;8(5):543–555.
26. Kotsopoulos J., Gronwald J., Karlan B. Y., et al. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group Hormone Replacement Therapy After Oophorectomy and Breast Cancer Risk Among BRCA1 Mutation Carriers. *JAMA Oncol.* 2018;4(8):1059–1065.
27. Guidozzi F., Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial. *Cancer.* 1999;86(6):1013–1018.
28. Mascarenhas C., Lambe M., Bellocco R., et al. Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival. *Int J Cancer.* 2006;119(12):2907–2915.
29. Eeles R. A., Morden J. P., Gore M., et al. (2015) Adjuvant hormone therapy may improve survival in epithelial ovarian cancer: results of the AHT randomized trial. *J Clin Oncol* 2015 Dec 10;33(35):4138–4144.
30. Pergialiotis V., Pitsouni E., Prodromidou A., et al. Hormone therapy for ovarian cancer survivors: systematic review and meta-analysis. *Menopause.* 2016;23(3):335–342.
31. Eeles R. A., Tan S., Wiltshaw E., et al. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian. *BMJ.* 1991;302(6771):259–262.
32. Ursic-Vrscaj M., Bebar S., Zakelj M. P. Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadeno carcinoma treatment: the effect on survival. *Menopause.* 2001;8(1):70–75.
33. Bešević J., Gunter M. J., Fortner R. T., et al (2015) Reproductive factors and epithelial ovarian cancer survival in the EPIC cohort study. *Br J Cancer* 113(11):1622–1631.
34. Pergialiotis V., Pitsouni E., Prodromidou A., et al. Hormone therapy for ovarian cancer survivors: systematic review and meta-analysis. *Menopause.* 2016;23(3):335–342.
35. Kuhle C. L., Kapoor E., Sood R., et al. Menopausal hormone therapy in cancer survivors: A narrative review of the literature. *Maturitas.* 2016;92:86–96.
36. Biglia N., Boumous V. E., Sgro L. G., et al. Treatment of climacteric symptoms in survivors of gynaecological cancer. *Maturitas.* 2015;82(3):296–298.
37. Del Carmen M. G., Rice L. W. Management of menopausal symptoms in women with gynecologic cancers. *Gynecol Oncol.* 2017;146(2):427–435.
38. Singh P., Oehler M. K. (2010) Hormone replacement after gynaecological cancer. *Maturitas* 2010 Mar;65(3):190–197.
39. Creasman W. T., Henderson D., Hinshaw W., Clarke-Pearson D. L. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 1986;67(3):326–330.
40. Lee R. B., Burke T. W., Park R. C. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1990;36(2):189–191.
41. Chapman J. A., DiSaia P. J., Osann K., et al. Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(5):1195–1200.
42. Barakat R. R., Bundy B. N., Spirtos N. M., et al. Gynecologic Oncology Group Study Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology group study. *J Clin Oncol.* 2006;24(4):587–592.
43. Shim S. H., Lee S. J., Kim S. N. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2014;50(9):1628–1637.
44. Pink D., Lindner T., Mrozek A., et al. Harm or benefit of hormone replacement in metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma: single centre experience with 10 cases and review of literature. *Gynecol Oncol.* 2006;101(3):464–469.
45. Kelley T. W., Borden E. C., Goldblum J. R. Estrogen and progesterone receptor expression in uterine and extrauterine leiomyosarcomas: an immunohistochemical study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2004;12(4):338–341.

46. Kapp D. S., Shin J. Y., Chan J. K. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer*. 2008;112(4):820–830.
47. Guidozzi F. Estrogen therapy in gynecological cancer survivors. *Climacteric*. 2013;16(6):611–617.
48. Ploch E. (1987) Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol Oncol* 1987 Feb;26(2):169–177.
49. Yasmeen S., Romano P. S., Pettinger M., et al. Incidence of cervical cytological abnormalities with aging in the Women's Health Initiative: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:410–19.
50. Madsen B. S., Jensen H. L., van den Brule A. J., et al. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina—population-based case-control study in Denmark. *Int J Cancer*. 2008;122(12):2827–2834.
51. Sherman K. J., Daling J. R., McKnight B., Chu J. Hormonal factors in vulvar cancer. A case-control study. *J Reprod Med*. 1994;39(11):857–861.
52. Somoye G. O., Gull S. Adenocarcinoma of the vaginal vault following prolonged unopposed estrogen hormone replacement therapy. *J Obstet Gynaecol*. 2005;25(2):220–221.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Паяниди Юлия Геннадьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-образовательного отдела ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; профессор кафедры онкологии Научно-образовательного института непрерывного профессионального образования им. Н. Д. Ющука ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им Н. И. Пирогова Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, e-mail: paian-u@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0001-5704-1004>

Payanidi Yulia G., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Leading Research Associate of the Department of Research and Education of Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Professor of the Department of Oncology of Scientific — Educational Institute of Continuing Professional Education named after N. D. Yushchuk of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127006, Moscow, Dolgorukovskaya street, 4; Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of General Medicine of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N. I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Ostrovityanov street, 1, e-mail: paian-u@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0001-5704-1004>

Сельчук Владимир Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии Научно-образовательного института непрерывного профессионального образования им. Н. Д. Ющука ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4, e-mail: selvu@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2306-8959>

Selchuk Vladimir Yu., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Oncology of Scientific — Educational Institute of Continuing Professional Education named after N. D. Yushchuk of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127006, Moscow, Dolgorukovskaya street, 4; e-mail: selvu@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2306-8959>

Доброхотова Юлия Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им Н. И. Пирогова Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, e-mail: paian-u@yandex.ru

Dobrokhotova Yulia E., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of General Medicine of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N. I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Ostrovityanov street, 1, e-mail: paian-u@yandex.ru

Кочоян Теймураз Мразович, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии Научно-образовательного института непрерывного профессионального образования им. Н. Д. Ющука ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4, e-mail: kochoyantm@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-0908-2831>

Kochoyan Teimuraz M., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor of the Department of Oncology of Scientific — Educational Institute of Continuing Professional Education named after N. D. Yushchuk of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127006, Moscow, Dolgorukovskaya street, 4; e-mail: kochoyantm@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-0908-2831>

Междисциплинарные вопросы

Гребенникова Ольга Петровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии Научно-образовательного института непрерывного профессионального образования им. Н. Д. Ющука ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; e-mail: olgrebennikova@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-1861-3306>

Grebennikova Olga P., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Oncology of Scientific — Educational Institute of Continuing Professional Education named after N. D. Yushchyuk of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127006, Moscow, Dolgorukovskaya street, 4; e-mail: olgrebennikova@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-1861-3306>

Венедиктова Марина Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им Н. И. Пирогова Минздрава России, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, e-mail: paian-u@yandex.ru

Venediktova Marina G., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of General Medicine of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N. I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Ostrovityanov street, 1, e-mail: paian-u@yandex.ru

Жордания Кирилл Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 8 (онкогинекологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, e-mail: kiazo2@yandex.ru

Zhordania Kirill I., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Prof., Department of Gynecologic oncology of Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: kiazo2@yandex.ru