

# МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ У ВЫЖИВШИХ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

**Ю. Г. Паяниди<sup>1,2,3</sup>, В. Ю. Сельчук<sup>2</sup>, Ю. Э. Доброхотова<sup>3</sup>, Т. М. Кочоян<sup>2</sup>,  
О. П. Гребенникова<sup>2</sup>, М. Г. Венедиктова<sup>3</sup>, К. И. Жордания<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва

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

<sup>4</sup> 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 выживших после лечения онкологических заболеваний экстрагенитальной локализации.

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

**Результаты.** Серьезным осложнением лечения большинства онкологических заболеваний является преждевременная недостаточность яичников. При этом симптомы ятрогенной менопаузы у онкологических больных протекают особенно остро. В этой статье мы приводим последние данные мировой литературы от экспериментов *in vitro* до клинических исследований, касающиеся возможностей использования менопаузальной гормональной терапии у выживших после лечения злокачественных опухолей экстрагенитальной локализации с учетом онкологических рисков.

**Заключение.** Основываясь на собранных к настоящему времени доказательствах, можно отметить, что адекватно подобранная менопаузальная гормональная терапия у женщин может быть явно полезной при некоторых видах рака и опасной при гормонозависимых опухолях. Такие исследования необходимо продолжать, поскольку категорический отказ от менопаузальной гормональной терапии наносит вред здоровью пациентки и сокращает продолжительность ее жизни.

**Ключевые слова:** менопаузальная гормональная терапия, выжившие после лечения онкологических заболеваний экстрагенитальной локализации

## MENOPAUSAL HORMONE THERAPY IN SURVIVORS AFTER THE TREATMENT FOR CANCERS OF EXTRAGENITAL LOCALIZATION

**Yu.G. Payanidi, V. Yu. Selchuk, Yu. E. Dobrokhotova, T. M. Kochoyan,  
O. P. Grebennikova, M. G. Venediktova, K. I. Zhordania**

**Objective of the study** is to carry out a systematic analysis of the data available in current literature on the possibilities of the use of menopausal hormone therapy in survivors after the treatment for cancers of extragenital localization.

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

**Results.** Premature ovarian insufficiency is a serious complication of the treatment of most cancers. At the same time, the symptoms of iatrogenic menopause in cancer patients progress in a particularly acute form. In this article we provide the latest data of the world literature from *in vitro* experiments to clinical investigations regarding the possibilities of the use of menopausal hormone therapy in survivors after the treatment for malignant tumors of extragenital localization assuming oncologic risks.

**Conclusion.** Based on the evidence collected to date, it might be stated that adequately prescribed menopausal hormone therapy can be beneficial for certain types of cancer in women and dangerous for hormone-dependent tumors. It is necessary to continue this research, as categorical refusal of menopause hormone therapy is harmful for patients' health and reduces their life expectancy.

**Keywords:** menopausal hormone therapy, survivors after the treatment for cancers of extragenital localization

С первого января 2025 года по распоряжению президента В. В. Путина в России стартует новый национальный проект «Продолжительная и активная жизнь». В рамках этого проекта запланирована реализация масштабных мероприятий в сфере здравоохранения до 2030 г. Эти мероприятия будут направлены на все области медицины, в том числе и на онкологию. Благодаря внедрению новых технологий эффективность лечения рака и выживаемость онкологических больных значительно возросла, но, к сожалению, их качество жизни остается по-прежнему на низком уровне. Серьезным осложнением лечения большинства онкологических заболеваний является преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ). И это касается не только лечения опухолей органов женской репродуктивной системы, поскольку гонадотоксическое действие оказывают большинство химиотерапевтических препаратов и лучевая терапия, которые широко используются в лечении различных онкологических патологий.

То есть хотя выживаемость онкологических больных значительно улучшилась благодаря раз-

витию высоких технологий, но токсичность для яичников, вызванная химиолучевой терапией, является большой проблемой. Противоопухолевое лечение в репродуктивном возрасте может привести к ятрогенной ПНЯ и потере фолликулярного резерва, что зависит от типа, дозы, продолжительности и комбинации химиотерапевтических препаратов, а также от стадии заболевания и возраста пациентки [1, 2]. Установлено, что комбинация облучения органов брюшной полости и алкилирующих агентов, которые, вероятно, вызывают гонадотоксичность, индуцирует возникновение ПНЯ почти в 100 % наблюдений [3, 4]. В крупном исследовании J. Вугне и соавт. (1992) риск ПНЯ был увеличен в 9,2 раза у пациенток, получавших химиотерапию и включающую алкилирующие агенты, и в 27 раз у женщин, получавших комбинацию химиотерапии на основе алкилирующих агентов и лучевой терапии [5].

На рисунках 1–3 отображены наиболее распространенные виды онкологических заболеваний и риски токсичности для яичников (в процентах), вызванные химиотерапией, у женщин различных возрастных групп. Установлено, что

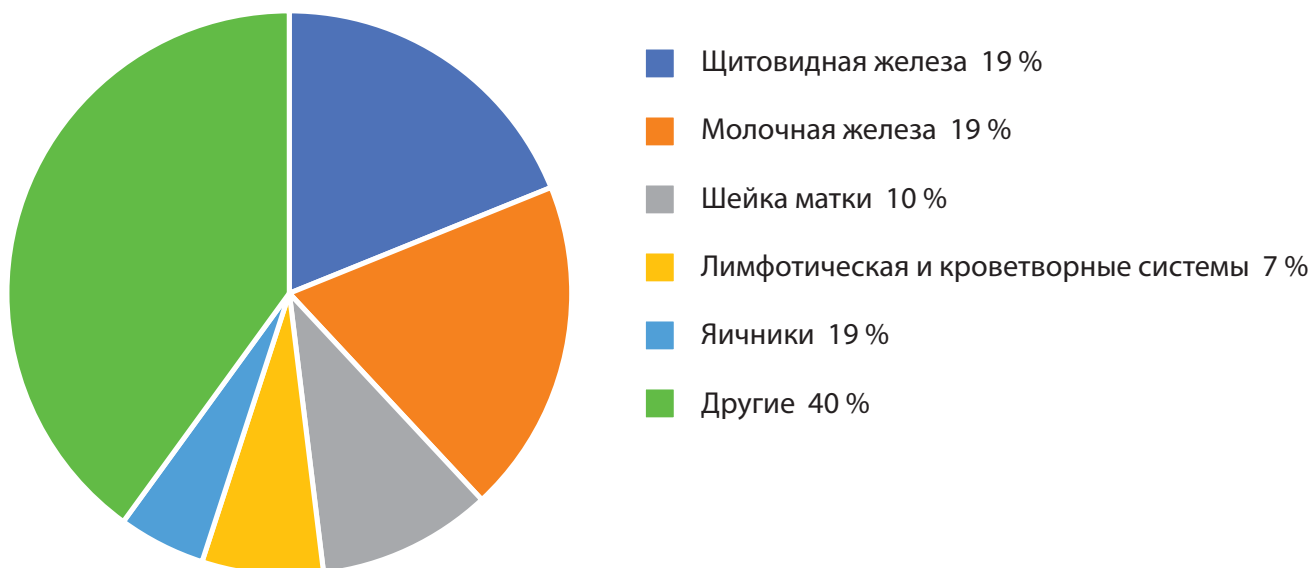


Рис. 1. Возрастная группа женщин 15–29 лет



Рис. 2. Возрастная группа женщин 30–44 лет

связанные с химиотерапией риски гонадотоксичности могут быть непредсказуемыми и варьировать в зависимости от ответа на лечение и прогноза заболевания, то есть возрастают в рефрактерных и рецидивирующих случаях [6, 7, 8].

Гонадотоксическая химиотерапия вызывает потерю примордиальных фолликулов, что приводит к ПНЯ и бесплодию. Установлены как прямые, так и косвенные механизмы воздействия противоопухолевых препаратов, которые вызывают снижение овариального резерва. Основным механизмом заключается в том, что про-

тивоопухолевые препараты непосредственно индуцируют двухцепочечные разрывы ДНК (DSBs), которые активируют пути, связанные с апоптозом и/или аутофагией [9, 10]. Вторым механизмом заключается в том, что противоопухолевые препараты могут косвенно вызывать истощение примордиальных фолликулов путем повреждения микрососудов и стромы в результате ишемии, некроза или воспаления [9, 10]. Существует и третья гипотеза, называемая эффектом «выгорания». Однако есть некоторые нюансы. Не было доказано, что рост первичных



Рис. 3. Возрастная группа женщин 45–74 лет

фолликулов является основной причиной их потери, вызванной химиотерапией. Таким образом, теория «выгорания» фолликулов, вызванного химиотерапией, все еще не имеет доказательств и находится в стадии обсуждения [11]. Основной причиной истощения фолликулов, вызванного химиотерапией, по-видимому, являются двухцепочечные разрывы ДНК и апоптоз.

В результате женщины, получившие лечение по поводу онкологического заболевания, переживают ятрогенную менопаузу. Недостаток эстрогенов во время и после естественной менопаузы вызывает такие симптомы, как приливы жара, проблемы со сном, снижение либидо, беспокойство и депрессию. Эти симптомы, которые могут быть еще более выраженными после ятрогенной менопаузы, оказывают негативное влияние на качество жизни выживших после лечения рака. Кроме того, преждевременная менопауза повышает риск развития сердечно-сосудистых, неврологических заболеваний и остеопороза, которые, возможно, приводят к более высокому риску смертности.

Для облегчения симптомов и снижения риска развития упомянутых заболеваний выжившим после лечения онкологических заболеваний, переживающим ятрогенную менопаузу, рекомендуется менопаузальная гормональная терапия в возрасте до 50 лет, притом что если возможность использования МГТ при ряде онкогинекологических заболеваний уже более или менее определена. В частности, в позиционном документе Европейского общества по менопаузе и андропаузе (EMAS) и Международного общества по гинекологическому раку (IGCS) отмечены лишь минимальные риски в отношении МГТ для больных после лечения рака шейки матки. Возможности применения МГТ у онкологических больных с экстрагенитальной патологией практически не изучались. В этой работе мы рассмотрим несколько международных исследований, посвященных этим вопросам.

### **Гематологические злокачественные новообразования**

К наиболее часто встречающимся злокачественным гематологическим заболеваниям

относят острый и хронический лимфоидный и миелоидный лейкоз, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому и множественную миелому. Лечение гематологических злокачественных новообразований может вызвать ПНЯ как с помощью химиотерапии, так и в результате трансплантации стволовых клеток. При этом положительное влияние эстрогенов на гемопоэтические клетки было продемонстрировано несколькими способами. Во-первых, предшественники лимфоцитов регулируются половыми стероидами [12]. Во-вторых, клетки миелоидного лейкоза экспрессируют рецепторы эстрогена [13], и их метилирование связано с выживаемостью пациентов [14]. В-третьих, установлено, что беременность оказывает защитное действие на развитие лимфомы Ходжкина [15], а МГТ в анамнезе снижает риск возникновения В-клеточных неходжкинских лимфом у женщин в постменопаузе [16]. Кроме того, доказано, что эстрогены влияют на пролиферацию, дифференцировку и выживаемость предшественников В-линии [17] и за счет снижения локальной продукции IL-6 улучшает безрецидивную и общую выживаемость при диффузных крупноклеточных лимфомах [18]. То есть исследования, непосредственно затрагивающие вопрос о влиянии МГТ на течение злокачественных гематологических заболеваний после онкотерапии, не выявили увеличения частоты рецидивов заболевания или смертности, в то время как было продемонстрировано значительное облегчение симптомов менопаузы [19]. Таким образом, можно говорить по крайней мере о нейтральном эффекте МГТ при злокачественных гематологических заболеваниях, но, скорее всего, прием эстрогенов даже оказывает положительное влияние на их течение.

### **Опухоли головного мозга**

В последние годы можно найти противоречивые данные о влиянии МГТ на частоту возникновения опухолей головного мозга в целом и менингиомы и глиомы в частности. Кажется очевидным, что эстрогены и прогестерон могут способствовать росту злокачественных опухолей головного мозга. Было установлено, что

менингиомы чаще встречаются у женщин и быстрее растут в лютеиновую фазу цикла и во время беременности [20], что указывает на действие прогестерона. Примерно 58–83 % менингиом экспрессируют рецепторы прогестерона и только 0–8 % — рецепторы эстрогенов [21]. Противоречивые результаты исследований указывают на различную взаимосвязь между разными видами МГТ и риском возникновения опухолей головного мозга: МГТ увеличивает риск развития менингиомы на 30–80 %, но не глиомы [22]; менингиомы могут расти в результате стимуляции прогестероном, эстрогенами и андрогенами [23]. Согласно базе данных Великобритании о женщинах в возрасте 50–79 лет, МГТ только эстрогенами (но не комбинация эстрогены + гестагены) увеличивает риск развития опухолей головного мозга, особенно глиомы и менингиомы [24]. По данным ВОЗ, использование МГТ связано с повышенным риском развития менингиомы [25], а контрацепция на основе гестагенов связана с более короткой выживаемостью без прогрессирования у женщин в пременопаузе с менингиомой I степени [26]. Учитывая всю эту информацию, кажется очевидным, что опухоли головного мозга, особенно менингиома и глиома, могут быть чувствительны к эстрогену и даже в большей степени к прогестерону, а гормоны могут стимулировать их рост и рецидивы, поэтому назначение МГТ следует избегать у таких пациентов.

### Меланома

Меланома является одной из наиболее агрессивных опухолей. Хорошо известно, что у мужчин и женщин эта опухоль проявляет различное биологическое поведение: у мужчин, как правило, отмечаются более быстрое прогрессирование и более ранние метастазы, что приводит к увеличению смертности и снижению выживаемости. Однако сообщалось, что реакция меланомы на женские гормоны противоречива. В некоторых исследованиях сообщается о защитных эффектах эстрогенов [27], в других было обнаружено, что МГТ только с эстрогенами увеличивает риск развития меланомы кожи, чего не наблюдалось при использовании комбинированной МГТ (эстрогены + гестагены)

[28]. Противоречие может быть разрешено, если мы рассмотрим роль рецепторов эстрогена- $\beta$  (ER $\beta$ ) при меланоме. В то время как ER $\alpha$  ассоциируются с бурной пролиферацией и прогрессированием опухоли, ER $\beta$  оказывают противоопухолевое действие посредством ингибирования пути PI3K/Akt [29]. Экспрессия ER $\beta$  приводит к лучшему прогнозу, в то время как снижение экспрессии рецептора приводит к диссеминации процесса [30]. Учитывая эти данные, можно отметить, что локальные и, вероятно, богатые ER $\beta$  опухоли следует лечить иначе, чем запущенные случаи с метастазами. В первой группе прием эстрогенов может быть даже полезен или по крайней мере не будет иметь побочных эффектов, как продемонстрировало исследование R. M. MacKie и соавт. (2004), включавшее 206 пациенток, страдавших меланомой кожи 1-й или 2-й стадии и наблюдавшихся в течение пяти лет после операции [31]. Из 83 пациенток, получавших МГТ, только одна умерла от прогрессирования меланомы, тогда как в группе 123 пациенток, не получавшей МГТ, от этого заболевания к концу пятилетнего периода умерли 22 женщины. Безопасность МГТ при запущенной, метастатической меланоме неясна, и никаких рекомендаций относительно ее применения быть не может.

### Колоректальный рак

Установлено, что колоректальный рак проявляется в менее тяжелых формах у женщин, чем у мужчин, что указывает на защитный эффект женских гормонов [32]. Действительно, международные исследования в этой области указывают на то, что эстрогены снижают частоту развития колоректального рака и замедляют прогрессирование заболевания [33]. Это связано с наличием ER $\beta$ , оказывающих противоопухолевый эффект [34]. Последние исследования показали, что экспрессия ER $\beta$  может даже использоваться в качестве положительного прогностического маркера при лечении колоректального рака [35]. В свете этих данных нет сомнений в том, что МГТ оказывает положительное влияние на колоректальный рак и выжившим после заболевания, страдающим симптомами недостаточности яичников, следует назначать МГТ.

### Рак легкого

Рак легких в последние десятилетия также стал одной из опухолей, которые считаются эстрогензависимыми. Вместе с тем несколько исследований *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали опухолеобразующий эффект эстрогена при раке легкого и прогностическую ценность экспрессии ER $\alpha$  и ER $\beta$  [36].

Таким образом, клинические исследования привели к противоречивым выводам. Сообщалось о нейтральной [37], положительной [38] и отрицательной [39] корреляции между МГТ и заболеваемостью раком легких и смертностью. Учитывая, что ведущим направлением в лечении рака легких в настоящее время является применение антиэстрогенных средств и ингибиторов ароматазы [40], логично, что эстрогены в составе МГТ не должны применяться у пациентов с этим заболеванием.

### Рак щитовидной железы

Злокачественные новообразования щитовидной железы чаще встречаются у женщин, чем у мужчин. Было проведено несколько эпидемиологических исследований, но не было найдено убедительных доказательств связи между МГТ и раком щитовидной железы низкой степени злокачественности [41]. Этого не меняет даже тот факт, что в последние годы сообщалось как о положительных, так и об отрицательных ассоциациях между экспрессией рецепторов эстрогена и прогестерона и исходом рака щитовидной железы [42]. Выжившие больные после лечения рака щитовидной железы часто получают подавляющие дозы тироксина для поддержания субклинического гипертиреоза с целью подавления уровня ТТГ и, таким образом, снижения риска развития рецидива. Известно, что субклинический гипертиреоз увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и приводит к потере костной массы, поэтому использование эстрогенов, которые противодействуют обоим этим негативным эффектам, в случае менопаузы еще более оправдано. Сообщалось о высоком риске рака молочной железы среди выживших после лечения злокачественных новообразований щитовидной железы, но в основном это объясняется поздним ятрогенным эффектом радиотерапии

рака щитовидной железы, хотя окончательного решения пока не достигнуто [43]. Таким образом, перенесенный рак щитовидной железы не следует рассматривать как противопоказание к назначению МГТ.

### Рак почки

В нескольких исследованиях был сделан вывод, что невозможно установить связь между МГТ и раком почки [44], поэтому выжившим после лечения рака почки при наличии показаний можно назначать МГТ.

### Рак мочевого пузыря

Известно, что рак мочевого пузыря у женщин протекает более агрессивно, чем у мужчин. Примерно в 12–18 % случаев злокачественные опухоли мочевого пузыря являются ER-положительными, и ER+ опухоли, как правило, являются более высокой степени злокачественности, чем ER-опухоль [45]. Ранее было известно, что применение МГТ удваивает риск развития рака мочевого пузыря [46]. Исследования как *in vitro*, так и *in vivo* указывают на роль эстрогена в инициации и прогрессировании этого заболевания [47]. Применение селективного модулятора эстрогена тамоксифена при раке мочевого пузыря, по-видимому, эффективно, хотя на сегодняшний день мы располагаем только начальными клиническими пилотными исследованиями [48]. Таким образом, рак мочевого пузыря следует рассматривать как опухоль, чувствительную к эстрогенам, и, хотя прямых клинических доказательств этому нет, МГТ не следует назначать выжившим после лечения этой злокачественной опухоли.

### Рак желудка

Давно известно, что опухоли желудка с ER+ характеризуются плохим исходом заболевания: они, как правило, менее дифференцированы и отличаются быстрой диссеминацией [49]. Показатели выживаемости после операции значительно хуже в случаях с ER+ по сравнению с ER- случаями (15 % по сравнению с 62 %) [50]. В последние годы изоформы ER $\alpha$  и ER $\beta$  были идентифицированы как прогностические маркеры рака желудка [51]. Например, сообщалось, что ER $\alpha$ 66 чаще всего встречается при

низкодифференцированном раке желудка, ERα36 — при метастазах в лимфатических узлах, а ERβ1 ассоциирован с опухолями низкой степени злокачественности [51]. Помимо ERα было также обнаружено, что с плохим прогнозом и снижением выживаемости без прогрессирования связана и экспрессия рецепторов андрогенов [52]. Помимо исследований гормональных рецепторов при раке желудка, на наш взгляд, заслуживают внимание две противоречащие друг другу статьи. В одной из них Н. W. Kim и соавт. (2016) сообщили, что клинический исход и общая выживаемость были намного хуже у женщин, больных раком желудка, чем у мужчин [53]. Однако N. Brusselaers (2017) обнаружили снижение частоты развития аденокарциномы пищевода и желудка среди тех, кто когда-либо применял МГТ в шведской популяции численностью примерно 1 150 000 человек [54]. Принимая во внимание все эти данные, следует избегать назначения МГТ у больных после лечения рака желудка, особенно в случае опухолей, положительных к рецепторам эстрогена или прогестерона.

### Рак печени

Прошло почти 30 лет с тех пор, как Н. О. Adami и соавт. (1989) одними из первых сообщили о снижении риска возникновения гепатоцеллюлярного рака после МГТ [55]. Роль эстрогенов может заключаться в сильном антиоксидантном и противовоспалительном действии, предотвращающем развитие фиброза как ключевого этапа на пути к канцерогенезу печени [56]. Эстрогены также могут ингибировать прогрессирование инфекции, вызванной вирусом гепатита В, таким образом ингибируя гепатоцеллюлярную карциному [57]. Эти эффекты в совокупности приводят к снижению частоты развития гепатоцеллюлярного рака и улучшению общей выживаемости среди пациенток, получавших МГТ.

### Рак поджелудочной железы

На основании 27 исследований типа «случай-контроль» и когортных исследований В. Tang и соавт. (2015) провели мета-анализ, который показал, что риск развития рака поджелудочной железы не связан с использованием экзогенных

гормонов (как оральных контрацептивов, так и МГТ). Кроме того, не было установлено корреляции между этим заболеванием и возрастом наступления менархе, возрастом наступления менопаузы, гистерэктомией или овариэктомией [58]. Лечение рака поджелудочной железы в анамнезе пациентки не является противопоказанием к МГТ.

### Обсуждение

Таким образом, исследования, посвященные ПНЯ, показали, что МГТ оказывает благоприятное влияние на симптомы менопаузы, минеральную плотность костной ткани, липидный обмен и качество жизни. Поэтому все больше женщин в естественной менопаузе, а также после лечения онкологических заболеваний с ятрогенной ПНЯ нуждаются в МГТ. При этом большинство онкологических пациенток в первую очередь обращается за помощью не к эндокринологу, а к врачам других специальностей, оказывающим ей онкологическую помощь, включая онколога, хирурга, врача общей практики и даже радиолога. Общая позиция которых бывает скорее оборонительной, поскольку незнание последних достижений в сфере гормональной терапии и ложное толкование результатов плацебо контролируемого американского исследования WHI (Women's Health Initiative) играют свою драматическую роль. Неправильная интерпретация результатов этого исследования хорошо известна специалистам, и мы не будем здесь на нем останавливаться. Основная ошибка большинства медицинских работников заключается в твердом убеждении, что отказ от МГТ не причиняет вреда. Однако качество жизни, прожитой с тяжелыми симптомами менопаузы, связано с большими проблемами, о которых не следует забывать. Назначение МГТ молодым пациенткам, страдающим ПНЯ, не требует профессионального объяснения, как это четко указано в последних рекомендациях Международного общества менопаузы [59] и заявлении Глобального консенсуса по МГТ [60]. Отказ от МГТ — решение, которое, как доказано, наносит вред здоровью пациентки и сокращает продолжительность ее жизни. Поэтому это решение должно быть подкреплено доказательствами и должно быть взвешено с учетом всевозможных

рисков, в том числе и онкологических. Отказ от МГТ «просто на всякий случай» неприемлем. Мы можем принять это решение только в той ситуации, если окончательный вред, причиненный пациентке этим решением, будет меньше предполагаемого вреда от МГТ.

Однако оценить дополнительные риски МГТ у выживших после лечения рака очень непросто. Вместе с тем эксперты Tamas Deli и соавт. (2020), основываясь на анализе данных мировой литературы, предложили группировать опухоли у женщин, перенесших лечение по поводу онкологических заболеваний, в зависимости от степени онкологического риска при правильно подобранной МГТ:

I группа — МГТ благоприятна (рак эндометрия I типа, гематологические злокачественные новообразования, недиссеминированная меланома, колоректальный рак, гепатоцеллюлярный рак);

II группа — МГТ нейтральна (носительницы мутаций генов *BRCA 1/2*, рак эндометрия II типа, карциносаркома матки и аденосаркома, рак яичников, плоскоклеточный рак шейки матки, влагалища и вульвы, рак почек, рак поджелудочной железы, рак щитовидной железы);

III группа — МГТ относительно противопоказана (лейомиосаркома матки, некоторые злокачественные новообразования яичников, метастатическая меланома, рак легких, рак желудка, рак мочевого пузыря);

IV группа — МГТ противопоказана (рак молочной железы, эндометриальная стромальная саркома, глиома, менингиома).

Таким образом, каждый тип рака и его связь с МГТ требуют индивидуального изучения и подхода.

Климонорм® — единственный левоноргестрел-содержащий препарат МГТ с лечебными преимуществами для пациенток с ПНЯ. ПНЯ является независимым показанием к длительному назначению МГТ до возраста естественной менопаузы. Оптимальная доза эстрадиола — 2 мг, оптимальный режим — циклический, имитирующий менструальный цикл. Преимущества левоноргестрела в составе МГТ связаны с наблюдаемым у большинства пациенток (в отличие от естественной менопаузы) снижением синтеза всех половых стероидов, в том

числе и андрогенов. Кроме того, в ходе клинических исследований было установлено, что Климонорм® не оказывает существенного влияния на массу тела, стабилизирует артериальное давление, не нарушает функцию сосудистой стенки и гемостаз, не повышает уровень печеночных ферментов, не вызывает нарушений нормального липидного и углеводного обмена у женщин с исходно нормальными показателями, хорошо переносится пациентками, не вызывает серьезных побочных эффектов и, что самое главное, не оказывает отрицательного влияния на состояние молочных желез при использовании в течение пяти лет.

### Заключение

В этой статье мы попытались собрать данные о наиболее распространенных типах злокачественных опухолей экстрагенитальной локализации, чтобы помочь в принятии клинических решений. Основываясь на собранных к настоящему времени доказательствах, можно отметить, что адекватно подобранная МГТ у женщин может быть явно полезной при некоторых видах рака (например, при раке эндометрия, гематологических злокачественных новообразованиях или колоректальном раке) и опасной при гормонозависимых опухолях (например, при раке молочной железы, менингиоме или раке желудка ER+ / PR+). При определенных опухолях риск МГТ, по-видимому, перевешивает потенциальную пользу и поэтому необходимо тщательное индивидуальное принятие решения (например, при раке легких или мочевого пузыря), тогда как при других заболеваниях МГТ нейтральна и, следовательно, ее не следует отвергать (например, при раке шейки матки, опухолях почек или поджелудочной железы). Однако во многих ситуациях, когда речь идет о более редких типах опухолей, необходим индивидуальный поиск в мировой базе данных по каждому конкретному заболеванию. Сопоставление клинически доказанного риска рецидива заболевания у онкологической больной с негативными долгосрочными последствиями отказа от МГТ, с общим состоянием и ожидаемой продолжительностью жизни пациентки, тяжестью ее гипоестрогенных и других симптомов помогут найти наилучшее решение.



### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Salama M., Isachenko V., Isachenko E., et al. Advances in fertility preservation of female patients with hematological malignancies. *Expert Rev. Hematol.* 2017;10:951–960. doi: 10.1080/17474086.2017.1371009.
2. Kim S., Lee Y., Lee S., Kim T. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in patients with cancer. *Obs. Gynecol. Sci.* 2018;61:431–442. doi: 10.5468/ogs.2018.61.4.431.
3. Donnez J., Dolmans M. M. Preservation of fertility in females with haematological malignancy. *Br. J. Haematol.* 2011;154:175–184. doi: 10.1111/j.1365–2141.2011.08723.x.
4. Wallace W. H., Thomson A. B., Kelsey T. W. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum. Reprod.* 2003;18:117–121. doi: 10.1093/humrep/deg016.
5. Byrne J., Fears T. R., Gail M. H., et al. Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992;166:788–793. doi: 10.1016/0002–9378(92)91335–8.
6. Salama M., Woodruff T. K. Anticancer treatments and female fertility: Clinical concerns and role of oncologists in oncofertility practice. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2017;17:687–692. doi: 10.1080/14737140.2017.1335199.
7. Loren A. W., Mangu P. B., Beck L. N., et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* 2013;31:2500–2510. doi: 10.1200/JCO.2013.49.2678.
8. Meirow D., Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum. Reprod. Update.* 2001;7:535–543. doi: 10.1093/humupd/7.6.535.
9. Soleimani R., Heytens E., Darzynkiewicz Z., Oktay K. Mechanisms of chemotherapy-induced human ovarian aging: Double strand DNA breaks and microvascular compromise. *Aging.* 2011;3:782–793. doi: 10.18632/aging.100363.
10. Luan Y., Edmonds M. E., Woodruff T. K., Kim S. Y. Inhibitors of apoptosis protect the ovarian reserve from cyclophosphamide. *J. Endocrinol.* 2019;240:243–256. doi: 10.1530/JOE-18–0370.
11. Sonigo C., Beau I., Binart N., Grynberg M. The Impact of Chemotherapy on the Ovaries: Molecular Aspects and the Prevention of Ovarian Damage. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:5342. doi: 10.3390/ijms20215342.
12. Kincade P. W., Medina K. L., Payne K. J., et al. Early B-lymphocyte precursors and their regulation by sex steroids. *Immunol Rev.* 2000;175:128–137.
13. Kauss M. A., Reiterer G., Bunaciu R. P., Yen A. Human myeloblastic leukemia cells (HL-60) express a membrane receptor for estrogen that signals and modulates retinoic acid-induced cell differentiation. *Exp Cell Res.* 2008;314(16):2999–3006.
14. Li Q., Kopecky K. J., Mohan A., Willman C. L., et al. Estrogen receptor methylation is associated with improved survival in adult acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res.* 1999;5(5):1077–1084.
15. Tavani A., Pregnolato A., La Vecchia C., Franceschi S. A case-control study of reproductive factors and risk of lymphomas and myelomas. *Leuk Res.* 1997;21(9):885–888.
16. Nelson R. A., Levine A. M., Bernstein L. Reproductive factors and risk of intermediate-or high-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma in women. *J Clin Oncol.* 2001;19(5):1381–1387.
17. Medina K. L., Strasser A., Kincade P. W. Estrogen influences the differentiation, proliferation, and survival of early B-lineage precursors. *Blood.* 2000;95(6):2059–2067.
18. Preti H. A., Cabanillas F., Talpaz M., Tucker S. L., et al. Prognostic value of serum interleukin-6 in diffuse large-cell lymphoma. *Ann Intern Med.* 1997;127(3):186–194.
19. Yang X., Wang C., He X., Wei J., et al. Hormone therapy for premature ovarian insufficiency patients with malignant hematologic diseases. *Climacteric.* 2017;20(3):268–273.
20. Black P. M. Hormones, radiosurgery and virtual reality: new aspects of meningioma management. *Can J Neurol Sci.* 1997;24(4):302–306.
21. Hsu D. W., Efrid J. T., Hedley-Whyte E. T. Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: prognostic considerations. *J Neurosurg.* 1997;86(1):113–120.
22. Pines A. Hormone therapy and brain tumors. *Climacteric.* 2011;14(2):215–216.
23. O'Shea T., Crowley R. K., Farrell M., et al. (2016) Growth of a progesterone receptor-positive meningioma in a female patient with congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2016 pii: 16–0054.
24. Benson V. S., Kirichek O., Beral V., Green J. Menopausal hormone therapy and central nervous system tumor risk: large UK prospective study and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2015;136(10):2369–2377.
25. Qi Z. Y., Shao C., Huang Y. L., et al. Reproductive and exogenous hormone factors in relation to risk of meningioma in women: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(12):e83261.

26. Harland T. A., Freeman J. L., Davern M., McCracken D. J., et al. Progesterone-only contraception is associated with a shorter progression-free survival in premenopausal women with WHO Grade I meningioma. *J Neuro-Oncol.* 2018;136(2):327–333.
27. De Giorgi V., Gori A., Savarese I., et al. Role of BMI and hormone therapy in melanoma risk: a case-control study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017;143(7):1191–1197.
28. Botteri E., Stoer N. C., Sakshaug S., et al. Menopausal hormone therapy and risk of melanoma: Do estrogens and progestins have a different role? *Int J Cancer.* 2017;141(9):1763–1770.
29. Marzagalli M., Marelli M. M., Casati L., et al. Estrogen Receptor  $\beta$  in Melanoma: From Molecular Insights to Potential Clinical Utility. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016;7:140.
30. Marzagalli M., Casati L., Moretti R. M., et al. Estrogen receptor beta agonists differentially affect the growth of human melanoma cell lines. *PLoS One.* 2015;10(7):e0134396.
31. MacKie R. M., Bray C. A. Hormone replacement therapy after surgery for stage 1 or 2 cutaneous melanoma. *Br J Cancer.* 2004;90(4):770–772.
32. Regula J., Rupinski M., Kraszewska E., et al. Colonoscopy in colorectal-cancerscreening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med.* 2006;355(18):1863–1872.
33. Lin K. J., Cheung W. Y., Lai J. Y., Giovannucci E. L. The effect of estrogen vs.combined estrogen-progestogen therapy on the risk of colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2012;130(2):419–430.
34. Caiazza F., Ryan E. J., Doherty G., et al. Estrogen receptors and their implications in colorectal carcinogenesis. *Front Oncol.* 2015;5:19.
35. Stevanato Filho P. R., Aguiar S., Jr, Begnami M. D., et al. Oestrogen receptor beta isoform expression in sporadic colorectal cancer, familial adenomatous polyposis and progressive stages of colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2017;17:754.
36. Hsu L. H., Chu N. M., Kao S. H. Estrogen, Estrogen Receptor and Lung Cancer. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1713.
37. Chlebowski R. T., Anderson G. L., Manson J. E., et al. (2010) Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the women's health initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010 Sep 22;102(18):1413–1421.
38. Clague J., Reynolds P., Henderson K. D., et al. Menopausal hormone therapy and lung cancer-specific mortality following diagnosis: the California teachers study. *PLoS One.* 2014;9(7):e103735.
39. Ganti A. K., Sahnoun A. E., Panwalkar A. W., et al. Hormone replacement therapy is associated with decreased survival in women with lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016;24(1):59–63.
40. Miki Y., Abe K., Suzuki S., et al. Suppression of estrogen actions in human lung cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;340(2):168–174.
41. Moleti M., Sturniolo G., Di Mauro M., et al. Female Reproductive Factors and Differentiated Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017;8:111.
42. Sturniolo G., Zafon C., Moleti M., et al. Immunohistochemical Expression of Estrogen Receptor- $\alpha$  and Progesterone Receptor in Patients with Papillary Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J.* 2016;5(4):224–230.
43. Jastrzebska H., Gietka-Czernel M., Zgliczyński S. Hormonal replacement therapy in women after surgery for thyroid cancer treated with suppressive doses of L-thyroxine. *Wiad Lek.* 2001;54(Suppl 1):383–388.
44. Karami S., Daugherty S. E., Schonfeld S. J., et al. Reproductive factors and kidney cancer risk in 2 US cohort studies, 1993–2010. *Am J Epidemiol.* 2013;177(12):1368–1377.
45. Basakci A., Kirkali Z., Tuzel E., et al. Prognostic significance of estrogen receptor expression in superficial transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Eur Urol.* 2002;41(3):342–345.
46. Fernandez E., Gallus S., Bosetti C., et al. Hormone replacement therapy and cancer risk: a systematic analysis from a network of case-control studies. *Int J Cancer.* 2003;105(3):408–412.
47. Godoy G., Gakis G., Smith C. L., Fahmy O. Effects of Androgen and Estrogen Receptor Signaling Pathways on Bladder Cancer Initiation and Progression. *Bladder Cancer.* 2016;2(2):127–137.
48. Dellagrammaticas D., Bryden A. A., Collins G. N. Regression of metastatic transitional cell carcinoma in response to tamoxifen. *J Urol.* 2001;165(5):1631.
49. Zhao X. H., Gu S. Z., Liu S. X., Pan B. R. Expression of estrogen receptor and estrogen receptor messenger RNA in gastric carcinoma tissues. *World J Gastroenterol.* 2003;9(4):665–669.
50. Matsui M., Kojima O., Kawakami S., et al. The prognosis of patients with gastric cancer possessing sex hormone receptors. *Surg Today.* 1992;22(5):421–425.
51. Ur Rahman M. S., Cao J. Estrogen receptors in gastric cancer: Advances and perspectives. *World J Gastroenterol.* 2016;22(8):2475–2482.

52. Tang W., Liu R., Yan Y., et al. Expression of estrogen receptors and androgen receptor and their clinical significance in gastric cancer. *Oncotarget*. 2017;8(25):40765–40777.
53. Kim H. W., Kim J. H., Lim B. J., et al. Sex Disparity in Gastric Cancer: Female Sex is a Poor Prognostic Factor for Advanced Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(13):4344–4351.
54. Brusselaers N., Maret-Ouda J., Konings P., et al. Menopausal hormone therapy and the risk of esophageal and gastric cancer. *Int J Cancer*. 2017;140(7):1693–1699.
55. Adami H. O., Persson I., Hoover R., et al. Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy. *Int J Cancer*. 1989;44(5):833–839.
56. Shi L., Feng Y., Lin H., et al. Role of estrogen in hepatocellular carcinoma: is inflammation the key? *J Transl Med*. 2014;12:93.
57. Montella M., D'Arena G., Crispo A., et al. Role of Sex Hormones in the Development and Progression of Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:854530.
58. Tang B., Lv J., Li Y., Yuan S., et al. Relationship between female hormonal and menstrual factors and pancreatic cancer: a meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(7):e177.
59. Baber R. J., Panay N., Fenton A., Apr, IMS Writing Group (2016) IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*(2):109–150.
60. de Villiers T. J., Gass M. L., Haines C. J., et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric*. 2013;16(2):203–204.

### 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. 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: [kochoyantm@mail.ru](mailto:kochoyantm@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0003-0908-2831>

*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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto:kiazo2@yandex.ru)