

Менопаузальная гормональная терапия и рак тела матки: допустимость тандема

О.В.Якушевская^{✉1}, С.В.Юренева¹, А.Э.Протасова²⁻⁴, Г.Н.Хабас¹, М.Р.Думановская¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

✉aluckyone777@gmail.com

Цель работы – провести системный анализ имеющихся результатов исследований, посвященных возможности использования менопаузальной гормональной терапии (МГТ) у пациенток, благополучно завершивших лечение рака эндометрия (РЭ).

Материалы и методы. В обзор включены данные зарубежных статей, опубликованных в PubMed и Medline, и отечественных работ, помещенных на elibrary.ru, за последние 40 лет.

Результаты. Полученные результаты позволяют рассмотреть МГТ в качестве самостоятельного метода медицинской реабилитации женщин, перенесших РЭ. Должен быть установлен четкий профиль больных, позволяющий использовать данный метод, со строгим соблюдением мониторинга состояния здоровья.

Заключение. Пациентки, успешно завершившие лечение РЭ, требуют создания особых условий реабилитации в интересах поддержания здоровья и качества жизни и должны находиться под пристальным вниманием врача. Аргументированные подходы к назначению МГТ у таких пациенток позволят избежать осложнений, связанных с дефицитом эстрогенов после хирургического, лучевого с или без системного (цитостатического) методов лечения.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, системная (цитостатическая) терапия, рак тела матки, рак эндометрия, гормональная терапия эстрогенами, климактерический синдром, реабилитация.

Для цитирования: Якушевская О.В., Юренева С.В., Протасова А.Э. и др. Менопаузальная гормональная терапия и рак тела матки: допустимость тандема. Гинекология. 2018; 20 (6): 42–47. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180113

Review

Menopausal hormone therapy and uterine cancer: the acceptability of the tandem

O.V.Yakushevskaya^{✉1}, S.V.Yureneva¹, A.E.Protasova²⁻⁴, G.N.Khabas¹, M.R.Dumanovskaya¹

¹V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4;

²Saint Petersburg State University. 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaya nab., d. 7/9;

³I.I.Mechnikov State Northwestern Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaya, d. 41;

⁴V.A.Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akkuratova, d. 2

✉aluckyone777@gmail.com

Abstract

The aim of the work is to conduct a systematic analysis of the available research results on the possibility of using menopausal hormone therapy (MHT) in patients who successfully completed the treatment of endometrial cancer (EC).

Materials and methods. The review includes data from foreign articles published in PubMed and Medline, and domestic works published on elibrary.ru over the past 40 years.

Results. The results obtained allow us to consider MHT as an independent method of medical rehabilitation for women who have undergone EC. A clear patient profile should be established, allowing the use of this method, with strict adherence to health monitoring.

Conclusion Patients who have successfully completed the treatment of EC require the creation of special rehabilitation conditions in the interests of maintaining health and quality of life and should be under the close attention of the doctor. Argued approaches to the appointment of MHT in such patients will avoid complications associated with estrogen deficiency after surgery, radiation with or without systemic (cytostatic) treatment methods.

Key words: menopausal hormone therapy, systemic (cytostatic) therapy, uterine cancer, endometrial cancer, estrogen hormone therapy, menopausal syndrome, rehabilitation.

For citation: Yakushevskaya O.V., Yureneva S.V., Protasova A.E. et al. Menopausal hormone therapy and uterine cancer: the acceptability of the tandem. Gynecology. 2018; 20 (6): 42–47. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180113

Введение

Обсуждение возможности назначения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) пациенткам, перенесшим рак эндометрия (РЭ), как правило, вызывает отрицание со стороны клиницистов и исследователей. В настоящее время нет достоверных данных, подтверждающих опасность назначения МГТ больным с ранними стадиями РЭ. Несмотря на это, врачи по-прежнему не рекомендуют ее. РЭ чаще диагностируется в постменопаузальном периоде и в большинстве случаев имеет благоприятный прогноз. Возникает вопрос: что же делать с молодыми для менопаузы женщинами? Пытаться предотвращать недоказанный риск рецидива или проводить полноценную терапию и профи-

лактировать необратимые последствия дефицита эстрогенов? Острая необходимость полноценной реабилитации пациенток РЭ с последствиями индуцированного дефицита эстрогенов побудила основательно заняться изучением данной проблемы.

Эпидемиология

Во многих экономически развитых странах РЭ занимает первое место в структуре онкогинекологической заболеваемости, но в мире РЭ уступает раку шейки матки. В России ежегодно регистрируется более 21 тыс. первичных случаев РЭ. За последние 10 лет прирост стандартизованного показателя заболеваемости составил 23,54%. Наиболее ча-

сто РЭ диагностируется у женщин постменопаузального периода, около 25% приходится на перименопаузу и до 5% случаев – на возраст до 40 лет. Основной пик заболеваемости РЭ регистрируется в возрастной группе 55–59 лет (11,75%) [1].

РЭ – симптомное заболевание, основным проявлением которого являются кровянистые выделения из половых путей в постменопаузе. Спектр современных методов исследования в большинстве случаев (более 80%) позволяет выявить болезнь на ранних стадиях (I–II стадиях The International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO), когда прогноз для жизни благоприятный и показатель 5-летней выживаемости превосходит 85%. В структуре смертности от онкологических заболеваний в России в 2016 г. РЭ занял 9-е место (4,9%). Летальность на первом году наблюдения не превышает 10% (8,6%) [1].

Классификация

РЭ – гетерогенное заболевание. Несколько десятилетий клиницисты пользуются бинарной классификацией Я.В.Бохмана (2 патогенетических варианта РЭ), согласно которой определяется тактика ведения пациенток.

Молекулярные исследования в поддержку данной дихотомической классификации стали неотъемлемым компонентом патоморфологической оценки опухолей эндометрия.

Научные достижения генетики и молекулярной биологии последних десятилетий оказали огромное влияние на понимание природы и прогрессии РЭ [2]. С возрастом у человека накапливается большое число генетических нарушений. Одним из геномных нарушений, выявляемых в карциноме эндометрия, являются изменения в повторяющихся последовательностях ДНК, так называемых микросателлитах. Феномен микросателлитной нестабильности (МСН) – состояние особой склонности ДНК клетки к развитию мутаций. Пиковый возраст, при котором выявлена МСН в сыворотке крови, составляет 51–60 лет. Имеется четкая корреляция между наличием МСН в опухоли и в сыворотке крови с возрастом больных РЭ. На выявленную закономерность, вероятно, оказывает влияние и изменяющийся с возрастом гормональный статус женщины. Наличие опухоли у больных старше 40 лет и определяемая МСН сопровождаются ухудшением результатов лечения. Именно микросателлитный статус опухоли больных РЭ можно использовать как дополнительный фактор прогноза течения заболевания [3].

Ассоциация по изучению генома предоставила информацию, которая улучшила понимание молекулярного ландшафта неоплазированного эндометрия с предложением выделять не 2, а 4 подтипа:

- 1) POLE опухоли (ультрамутированные);
- 2) микросателлитные неустойчивые опухоли;
- 3) высококодифференцированные опухоли с преимущественной мутацией p53;
- 4) остальные опухоли, без перечисленных изменений [4].

Несмотря на то, что большинство случаев РЭ диагностируется на ранней стадии опухолевого процесса, особенности анамнеза пациенток и гистопатологический профиль опухоли определяют как фактор прогноза, так и подход к лечению.

Терапевтические подходы

Наиболее эффективным методом лечения больных РЭ независимо от стадии распространения заболевания является хирургический (удаление матки с придатками с или без лимфаденэктомии как самостоятельно, так и в сочетании с лучевой или химиотерапией). Ранее считалось, что во всех случаях яичники подлежат обязательному удалению вследствие высокого риска метастатического и/или синхронного поражения (до 25%). В настоящее время у пациенток моложе 45 лет при высококодифференцированном РЭ с инвазией менее 1/2 толщины миометрия в отсутствие признаков распространения опухоли за пределы матки возможно сохранение яичников (только удаление матки с маточными трубами) [5].

Лучевая, химиолучевая или системная химиотерапия проводится после стадирования РЭ или в случае наличия

противопоказаний к хирургическому лечению. По рекомендации FIGO лимфаденэктомия является неотъемлемой частью полного хирургического стадирования РЭ [6].

Показатель общей 5-летней выживаемости больных РЭ, по данным популяционных раковых регистров Европы, составляет 76% (EUROCARE-3 Study), а по данным госпитальных регистров – достигает 80%. Прогноз зависит от стадии РЭ, общего состояния здоровья пациентки и объема лечения. Пятилетние показатели выживаемости при РЭ отличаются в зависимости от стадии опухолевого процесса [7].

МГТ при эндометриальном раке

Симптомное заболевание в постменопаузальном периоде, широкие диагностические возможности ранней диагностики РЭ благоприятно сказываются на показателях 5-летней выживаемости. Однако обширные калечащие операции, лучевая терапия с или без системного лечения (химио-, гормонотерапии) снижают качество жизни пациенток. Главным источником каскада соматических проблем служит индуцированное состояние дефицита эстрогенов (овариэктомия/подавление функции яичника на фоне лучевой и химиотерапии).

При естественной менопаузе функция яичника снижается постепенно, и включение адаптационных механизмов не позволяет развернуться полной картине климактерического синдрома. Индуцированная или ятрогенная менопауза сопровождается резким прекращением работы яичника и стремительным формированием симптомокомплекса посткастрационного синдрома, который протекает более ярко и тяжело.

В ситуации индуцированной менопаузы патогенетически обоснованной является МГТ. Однако современные представления об экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в ткани опухоли не позволяют смело назначать гормональные препараты [8]. Частота экспрессии эстрогеновых рецепторов в ткани неоплазированного эндометрия составляет 35–48%, прогестероновых – 32–54%, коэкспрессия данных рецепторов достигает 35–57%. Определение экспрессии рецепторов стероидных гормонов является прогностически значимым фактором, однако в рутинную практику иммуногистохимическое исследование не входит и не влияет на выбор тактики лечения больных РЭ.

В некоторых работах была представлена корреляция экспрессии рецепторов стероидных гормонов со стадированием неопластического процесса, гистологическим типом, выживаемостью пациентов [9]. Первые попытки купировать осложнения ятрогенной менопаузы у пациенток, благополучно закончивших лечение РЭ, датируются 1975 г. (табл. 1).

H.Peterson проанализировал полученные данные, демонстрирующие в 2–3 раза повышенный риск развития РЭ. Однако результаты подверглись сомнениям вследствие структурных отличий в дизайне самих исследований и неоднородности выборки. В анализ были включены пациентки не только с ранними стадиями РЭ, но не учитывались степень дифференцировки и гистологический тип опухоли. По мнению авторов исследования, риск был ассоциирован с приемом именно высоких доз эстрогенов и пролонгированных схем МГТ [10].

В самых первых работах внимание акцентировалось на монотерапии эстрогенами (эстрогеновая терапия – ЭТ). В опубликованном обзоре (2003 г.) представлены суммарные данные об использовании ЭТ. Риск развития РЭ оказался пропорциональным продолжительности ЭТ. Несколько месяцев приема ЭТ способствуют развитию гиперпластических процессов эндометрия, а для прогрессирования гиперплазии эндометрия в рак достаточно нескольких лет. Так, после 10 лет приема ЭТ риск развития РЭ увеличивается в 10 раз по сравнению с популяционной группой [11]. Переход на прерывистые курсы ЭТ не уменьшает указанные риски [12]. Безопасность в отношении долгосрочного использования низкоактивных эстрогенов (эстриол) является спорной, так как даже прерывистые курсы увеличивают относительный риск развития РЭ. После прекращения ЭТ риски остаются повы-

Исследование		Относительный риск*	
Автор	Год исследования	Использование ЭТ в анамнезе	Длительное использование ЭТ
Smith	1975	4,5	–
Ziel	1975	7,6	13,9
Mack	1976	5,6	8,8
Gray	1977	3,1	11,6
McDonald	1977	2,0	7,9
Wigle	1978	2,2	5,2
Horwitz	1978	12,0	–
Hoogerland	1978	2,2	6,7
Antunes	1979	6,0	15,0
Weiss	1979	7,5	8,2
Hulka	1980	4,2	–
Shapiro	1980	3,9	6,0
Jelovsek	1980	2,4	4,8
Spengler	1981	3,2	8,6
Stavraky	1981	4,2	14,4
Kelsey	1982	–	8,2
LaVecchia	1982	2,7	–
Henderson	1983	1,4	3,1

*Риск относительно не использующих терапию.

шенными в течение нескольких лет, но с тенденцией к снижению [13].

Пациентки, принимающие эстрогены при постановке диагноза РЭ, отличались лучшими показателями выживаемости в отношении всех возможных причин смерти. Для назначения гормональной терапии женщины проходили расширенное обследование, отбирались относительно здоровые, неоплазия диагностировалась на более ранней стадии. Показатель смертности от любых причин был в 2–3 раза выше в группе пациенток, не принимающих МГТ. Кроме того, РЭ, развивающийся на фоне МГТ, имеет менее агрессивное течение (в большинстве случаев – высококодифференцированный, I стадии) [14].

Прогестагены оказывают антиэстрогенное влияние на эндометрий. С 1980-х годов в состав МГТ прогестагены включены для профилактики гиперпластических процессов эндометрия. В когортном исследовании было определено, что у пользователей комбинированного режима МГТ (эстроген + прогестаген) показатель заболеваемости РЭ (раком тела матки) был ниже не только, чем у пользователей ЭТ (359 на 100 тыс. женщин в год), но и чем у пациенток без гормональной терапии (248 на 100 тыс. женщин в год), и составил 56 на 100 тыс. женщин в год [15].

При последовательном введении прогестагена продолжительность приема столь же важна, как доза и его тип.

Степень снижения риска развития РЭ находится в обратно пропорциональной зависимости от длительности приема прогестагенов. Так, в схемах лечения с использованием последних менее 10 дней данный риск соответствовал 2,4, при более длительном приеме – 1,1 (аналогично женщинам, не использующим МГТ) [16]. В ряде исследований было продемонстрировано, что непрерывная схема МГТ уменьшает относительный риск развития РЭ в сравнении с ЭТ и циклической формой МГТ [17]. Результаты Women's Health Initiative не подтвердили увеличения частоты РЭ при 5-летней непрерывной МГТ (0,625 мг конъюгированных эстрогенов + 2,5 мг медроксипрогестерона ацетата в сутки) [18].

Уровень рисков развития злокачественных опухолей на фоне использования МГТ детально оценивался в Million Women Study. Авторы исследования демонстрируют небезопасность монотерапии эстрогенами в плане развития РЭ. Однако использование гестагенов в составе МГТ позволяет снизить соответствующие риски [19]. Влияние долгосрочного использования тиболона и ралоксифена на риск развития РЭ необходимо установить.

В настоящее время рассматривается возможность назначения прогестинов в качестве попытки консервативного лечения высококодифференцированного РЭ у молодых женщин, желающих сохранить репродуктивную функцию. Эффективность терапии (прогестины, ингибиторы ароматазы, антиэстрогены) зависит от уровня экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона. По некоторым данным, прогестерон-рецептор-позитивные опухоли чувствительны к терапии прогестагенами в 50–70% случаев, ответ на гормонотерапию у больных с диссеминированной или рецидивирующей формой РЭ составляет около 25%, средняя продолжительность ремиссии достигает 9 мес. Наиболее изученными в терапии РЭ являются такие прогестагены, как медроксипрогестерона ацетат (200–400 мг/сут), мегестрол ацетат (160 мг/сут) и левоноргестрелвысвобождающая внутриматочная система Мирена. Однако необходимо помнить, что существует определенная степень риска развития рецидива РЭ и метастазирования [20].

Ни в одном исследовании, в которых принимали участие пациентки с ранними стадиями РЭ, перенесшие только хирургическое лечение (без адъювантной терапии), не было продемонстрировано отрицательного влияния ЭТ на показатели выживаемости (табл. 2).

В 2018 г. опубликован обзор, посвященный возможности использования МГТ у больных РЭ. Работа представлена в виде суммарных данных MEDLINE (PubMed), Embase, Cochrane, регистров контроля целевых испытаний, IBEST, BIOSIS, Web of Science, Scopus, литературы Британской библиотеки за период с января 1952 по август 2016 г. Авторы рекомендуют использовать локальную МГТ (вагинальная форма) у женщин с РЭ низкого риска. Возможность перехода на системную МГТ должна рассматриваться только у четко отобранных пациентов (табл. 3) [30].

В России опыт назначения МГТ беден, и тенденция к его накоплению не прослеживается. Единственное исследование по определению риска рецидивирования РЭ на фоне МГТ продемонстрировано Е.А.Ульрих. 60 пациенток (сред-

Исследование	Число пациентов (МГТ/контроль)	Продолжительность терапии, мес	Рецидивы, n или % (МГТ/контроль)
W.Creasman, 1986* [21]	47/174	26	2/15%
R.Lee, 1990* [22]	44/99	64	0/8 (из них с опухолью высокого риска)
D.Baker, 1990* [23]	31/0	Нет данных	0
G.Bryant, 1990* [24]	20/0	12–132	0
K.Suriano, 2001* [25]	75/75	83	1/14%
R.Barakat, 2006**, Gynecologic Oncology Group [26]	618/616	35,7	14/12
A.Ayhan, 2006** [27]	50/52	49,1	0/1
M.Levgur, 2004 [28]	228/309	Метаанализ 4 исследований	3,5/16%
S.Shim, 2014 [29]	896/1079	Метаанализ 1 рандомизированного и 5 наблюдательных исследований	19/64

*Ретроспективное исследование, **рандомизированное проспективное исследование.

Тип МГТ	Матка	Состав МГТ	Саркома	Эндометриоидный тип	Серозный тип	Карцинома
Системная	Отсутствует	Только эстрогены	Нет данных	Возможно*	Возможно	Возможно
	Отсутствует	Эстрогены + прогестерон перорально или медроксипрогестерона ацетат	Нет данных	Возможно	Возможно	Возможно
Локальная	Отсутствует	Вагинальные формы	Нет данных	Рекомендовано*	Рекомендовано	Рекомендовано

*При I и II стадиях в течение ограниченного времени.

ний возраст 46,2 года), находящихся в стойкой клинической ремиссии после радикального хирургического лечения РЭ I стадии (экстирпация матки с придатками ± тазовая лимфаденэктомия) или комбинированного лечения, получали МГТ: 50 – комбинированными препаратами (Индивина, Климодиен) или препаратом Лививал; 10 – в виде монотерапии гестагенами (мегестрол 20 мг/сут); 20 пациенток контрольной группы не использовали МГТ. Все препараты МГТ эффективно купировали симптомы индуцированной менопаузы. Монотерапия гестагенами отличалась меньшей эффективностью в отношении психоэмоциональных и метаболических нарушений. На фоне всего периода наблюдения (6–36 мес) в основной группе не было зарегистрировано ни одного случая рака молочной железы и РЭ. Авторы исследования поддерживают возможность недлительного применения МГТ не только в общей женской популяции, но и с целью медицинской реабилитации части онкологических больных после завершения радикальной программы лечения на фоне тщательного динамического наблюдения. Тем не менее они отмечают необходимость продолжения кооперированных научно-клинических исследований по изучению онкологических аспектов МГТ [31].

Многочисленные исследования также подтверждают безопасность эндометрия при применении 17β-эстрадиола и дидрогестерона без дополнительного риска малигнизации [36–39]. Данный гестаген оказывает селективное действие на прогестероновые рецепторы, что способствует профилактике гиперпластических процессов, не увеличивая риск венозных и артериальных тромбозов [40]. Согласно обновленным рекомендациям ведущих мировых организаций по менопаузе (Международное общество по менопаузе – International Menopause Society, IMS; Североамериканское общество по менопаузе – North American Menopause Society, NAMS; Российское общество акушеров-гинекологов), предпочтительными гестагенами в МГТ с точки зрения безопасности, в том числе онкологической, являются микронизированный прогестерон и дидрогестерон [34, 35, 41]. При этом биодоступность микронизированного прогестерона при пероральном либо трансдермальном применении низкая [35], поэтому именно дидрогестерон оптимален для пероральной МГТ. Это особенно удобно с учетом широких возможностей сочетания как пероральных, так и трансдермальных форм эстрогенов с пероральным дидрогестероном, в том числе наличия 4 фиксированных комбинаций для приема внутрь (группа препаратов Фемостон).

Вопрос времени начала и продолжительности гормональной терапии после хирургического и/или комбинированного лечения РЭ остается открытым. Во многих исследованиях МГТ начинали через 4–8 мес после операции. Ряд экспертов сходятся во мнении, что гормональную терапию необходимо начинать не ранее чем через 2 года стойкой клинической ремиссии. В данной ситуации следует учесть, что 2 года состояния резкого дефицита эстрогенов скажутся на предсказуемых других сопряженных рисках.

Саркома матки составляет менее 1% от всех злокачественных новообразований и включает лейомиосаркому, аденосаркому и саркому стромы эндометрия. Саркома матки относится к гетерогенным опухолям. Имеется недостаточно данных относительно безопасности назначения МГТ пациенткам с саркомой и серозным раком тела матки. В случае низкодифференцированной эндометриальной стромальной саркомы или рецептор-позитивной лейомиосаркомы матки после хирургического этапа лечения показана гормональная терапия гестагенами [32]. Данная

терапия предпочтительна при небольшом объеме опухоли и небыстром росте.

Заключение

Основные клинические данные свидетельствуют, что при использовании МГТ пациентками, перенесшими радикальную программу лечения РЭ, увеличения частоты рецидивирования и показателей смертности не происходит. Однако в настоящее время в нашей стране назначение терапии эстрогенами не является принятым в клинической практике.

В журнале «Climacteric» в 2010 г. опубликована статья, посвященная готовности врачей Германии назначать МГТ пациенткам с климактерическими симптомами и РЭ в анамнезе. В исследовании проводился опрос каждого участвующего врача-клинициста относительно терапевтического алгоритма действия в отношении пациенток с низким и/или высоким риском РЭ и симптомами индуцированной менопаузы. В работе проанализировано 420 анкет: 45,6% опрошенных специалистов в случае низкого риска и 75,4% в случае высокого риска ($p < 0,0001$) заявили, что МГТ абсолютно противопоказана. Только 12,9% врачей выразили готовность назначить МГТ; 81,9% отдала предпочтение негормональным препаратам (44,8% – фитоэстрогенам, 29,0% – селективным ингибиторам обратного захвата серотонина) [33]. Негормональные препараты для лечения симптомов климактерического синдрома неэффективны при тяжелой степени их выраженности и не обладаютprotective влиянием в отношении остеопороза, сердечно-сосудистых осложнений, когнитивной функции и т.д. В России не проводилось подобных исследований, однако можно предположить, что и у нас проблемы медицинской лекарственной реабилитации онкологических пациентов окончательно не решены.

Никто не умер от вагинальной атрофии, дисфункции мочевого пузыря или приливов жара. Однако улучшение качества жизни пациенток после радикального хирургического лечения РЭ основывается на облегчении симптомов климактерического синдрома. Для окончательного ответа требуется крупный рандомизированный проспективный метаанализ всех исследований. Результаты имеющегося опыта использования МГТ при успешном излечении РЭ и низком риске рецидива не лишают пациентов возможности получить адекватную реабилитацию (IMS – 2016, NAMS – 2017 и Национальная всеобщая онкологическая сеть – 2018) [32, 34, 35]. При наличии информированного согласия и определения соотношения риска и пользы врачи могут рассмотреть вопрос о допустимости применения МГТ.

Литература/References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. / Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Zlo-kachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2016 g. (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNIIOI im. P.A.Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2018. [in Russian]
- Думановская МР, Чернуха ГЕ, Бурменская ОВ и др. Вероятность неопластической трансформации при различных типах гиперплазии эндометрия. Акушерство и гинекология. 2013; 8: 56–62. / Dumanovskaia MR, Chernukha GE, Burmenskaia OV. i dr. Veroi-atnost' neoplasticheskoi transformatsii pri razlichnykh tipakh giper-plazii endometriia. Akusberstvo i ginekologija. 2013; 8: 56–62. [in Russian]
- Abbaszadegan MR, Asadzadeh Aghdayi H, Rastin F. Microsatellite Instability in Young Women with Endometrioid type Endometrial Cancer. Iranian J Publ Health 2009; 38 (3): 24–30.

4. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: 16–41. DOI: 10.1093/annonc/ndv484
5. Практические рекомендации «Рак тела матки и саркомы матки» RUSSCO. 2017; с. 172. / *Prakticheskie rekomendatsii "Rak tela matki i sarkomy matki" RUSSCO*. 2017; s. 172. [in Russian]
6. Нечушкина ВМ, Деньгина НВ, Коломиец ЛА и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и саркомы матки RUSSCO. 2017; с. 169. / *Nechushkina VM, Den'gina NV, Kolomiets LA i dr. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka tela matki i sarkomy matki RUSSCO*. 2017; s. 169. [in Russian]
7. FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *International J Gynecol Obstet* 2006; 95 (Suppl. 1): 262.
8. Kleine W, Maier T, Geyer H, Pfeleiderer A. Estrogen and progesterone receptors in endometrial cancer and their prognostic relevance. *Gynecol Oncol* 1990; 38 (1): 59–65.
9. Shabani N, Kubn C, Kunze S. Prognostic significance of oestrogen receptor alpha (ERalpha) and beta (ERbeta), progesterone receptor A (PR-A) and B (PR-B) in endometrial carcinomas. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2434–44.
10. Peterson HB, Lee NC, Rubin GL. Genital neoplasia. In *Menopause: Physiology and Pharmacology*. Edited by DR Misbell. Chicago: Yearbook Medical Publishers, Inc, 1987; p. 275–98.
11. Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L. Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1985; 313: 969–72.
12. Shiff I, Sela HK, Cramer D. Endometrial hyperplasia in women on cyclic or continuous estrogen regimens. *Fertil Steril* 1982; 37: 79–82.
13. Gambacciani M, Monteleone P, Sacco A, Genazzani AR. Hormone replacement therapy and endometrial, ovarian and colorectal cancer. *Best Practice Res Clin End Met* 2003; 17 (1): 139–47.
14. Schwartzbaum JA, Hulka BF, Fowler WC et al. The influence of exogenous estrogen use on survival after diagnosis of endometrial cancer. *Am J Epidemiol*. 1987; 126: 851–860.
15. Gambrell RD, Massey FW, Castaneda TA. Use of the progestogen challenge test to reduce the risk of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 732–8.
16. Beral V, Bull D, Reeves G. Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365 (9470): 1543–51.
17. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304–13.
18. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post-menopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002; 288: 321–33.
19. Brinton LA, Lacey JV, Trimble EL. Hormones and endometrial cancer – new data from the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365 (9470): 1517–8.
20. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 477.
21. Creasman WT, Henderson D, Hinsbaw W. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 326–30.
22. Lee RB, Burk TW, Park RC. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 189–91.
23. Baker DP. Estrogen-replacement therapy in patients with previous endometrial carcinoma. *Compr Ther* 1990; 16 (1): 28–35.
24. Bryant GW. Administration of estrogen to patients with a previous diagnosis of endometrial adenocarcinoma (Letter). *South Med J* 1990; 83: 725–6.
25. Suriano KA, McHale M, McLaren CE et al. Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 955–60.
26. Barakat RR, Brundy BN, Spirtos NM et al. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II Endometrial cancer: a Gynaecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 587–92.
27. Ayhan A, Taskiran C, Simsek S, Sever A. Does immediate hormone replacement therapy affect the oncologic outcome in endometrial cancer survivors? *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 805–8.
28. Levgur M. Estrogen and combined hormone therapy for women after genital malignancies: a review. *J Reprod Med* 2004; 49 (10): 837–48.
29. Shim SH, Lee SJ, Kim SN. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2014; 50 (9): 1628–37. DOI: 10.1016/j.iejca.2014.03.006
30. Angioli R, Luvero D, Armento G, Capriglione S. Hormone replacement therapy in cancer survivors: Utopia? *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 124: 51–60. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.02.005
31. Ульрих ЕА, Урманчиева АФ. Онкологические аспекты заместительной менопаузальной гормональной терапии. *Практич. онкология*. 2009; 10 (2): 76–83. / *Ul'rikh EA, Urmancieva AF. Onkologicheskie aspekty zamestitel'noi menopauzal'noi gormonal'noi terapii. Praktich. onkologiya*. 2009; 10 (2): 76–83. [in Russian]
32. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Uterine Neoplasms Version 1. 2018.
33. Hancke K, Foeldi M, Zabradnik HP, Gitsch G. Estrogen replacement therapy after endometrial cancer: a survey of physicians' prescribing practice Gilbert & D. Denschlag. *J Climacteric* 2010; 13 (3): 271–7.
34. Baber RJ, Panay N, Fentonthe A. IMS Writing Group. IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. <http://www.tandfonline.com/loi/icmt20>
35. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017; 24 (7): 728–53.
36. Quereux C, Pornel B, Bergeron C, Ferenczy A. Continuous combined hormone replacement therapy with 1mg 17β-oestradiol and 5mg dydrogesterone (Femoston-conti): endometrial safety and bleeding profile. *Maturitas* 2006; 53: 299–305.
37. Bergeron C, Ferenczy A. Endometrial safety of continuous combined hormone replacement therapy with 17β-oestradiol (1 or 2 mg) and dydrogesterone. *Maturitas* 2001; 37: 191–9.
38. Bergeron C, Nogales FF, Rechberger T et al. Ultra low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5mg 17β-oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone: Protection of the endometrium and amenorrhoea rate. *Maturitas* 2010; 66: 201–5.
39. Stevenson JC, Panay N, Pexman-Fielb C. Oral estradiol and dydrogesterone combination therapy in postmenopausal women: Review of efficacy and safety. *Maturitas* 2013; 76: 10–21.
40. Кузнецов МР, Патышева ОВ. Менопаузальная гормональная терапия и сосудистые события: какова взаимосвязь? *Доктор.Ру*. 2018; 10 (154): 57–61. / *Kuznetsov MR, Patysheva OV. Menopauzal'naiia gormonal'naiia terapiia i sosudistyie sobytia: kakova vzaimosviaz? Doktor.Ru*. 2018; 10 (154): 57–61. [in Russian]
41. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации РОАГ. 2016. / *Menopauza i klimaktericheskoe sostoiianie u zbenshcbiny. Klinicheskie rekomendatsii ROAG*. 2016. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Якушевская Оксана Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова».

E-mail: aluckyone777@gmail.com

Юренева Светлана Владимировна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова».

E-mail: syureneva@gmail.com

Протасова Анна Эдуардовна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО СПбГУ, зав. учебной частью каф. онкологии, проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова», проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова», рук. центра онкологии ООО «АВА-ПЕТЕР». E-mail: protasova1966@yandex.ru

Хабас Григорий Николаевич – канд. мед. наук, проф., рук. отд-ния инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова».

E-mail: g.khabas@list.ru

Думановская Мадина Равилевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова».

E-mail: dumanovskaya@gmail.com