

## Менопаузальная гормональная терапия и негинекологический рак (часть II)\*

О.В.Якушевская<sup>✉1</sup>, С.В.Юренева<sup>1</sup>, А.Э.Протасова<sup>2-5</sup>, Г.Н.Хабас<sup>1</sup>, Л.А.Ашрафян<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». 190034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб. д. 7/9;

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

<sup>4</sup>ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2;

<sup>5</sup>ООО «АВА-ПЕТЕР». 191186, Россия, Санкт-Петербург, Невский пр-т, д. 22-24

✉aluckyone777@gmail.com

### Аннотация

**Цель.** Провести системный анализ имеющихся результатов исследований, посвященных возможности использования менопаузальной гормональной терапии (МГТ) у пациенток, благополучно завершивших лечение злокачественных новообразований разной локализации.

**Материалы и методы.** В обзор включены данные зарубежных статей, опубликованных в PubMed и Medline, и отечественные работы, помещенные на eLibrary.ru за последние 20 лет.

**Результаты.** Полученные результаты позволяют расширить диапазон назначения МГТ у пациенток, имевших злокачественные новообразования различных органов в анамнезе. Данная работа является очередной среди немногочисленных попыток клиницистов обосновать использование МГТ как один из инструментов пока еще несовершенной реабилитации онкологических больных.

**Заключение.** Пациентки, успешно завершившие лечение злокачественных новообразований любой локализации, требуют создания особых условий реабилитации с целью сохранения здоровья и качества жизни. Обоснованное назначение МГТ у таких пациенток позволит избежать осложнений, обусловленных дефицитом эстрогенов после хирургического, лучевого с или без системного (цитостатического) методов лечения.

**Ключевые слова:** менопаузальная гормональная терапия, рак легких, рак щитовидной железы, меланома, опухоли головного мозга, рак почки, рак поджелудочной железы, рак крови, рак мочевого пузыря, гемобластозы, лимфопролиферативные заболевания.

**Для цитирования:** Якушевская О.В., Юренева С.В., Протасова А.Э. и др. Менопаузальная гормональная терапия и негинекологический рак (часть II). Гинекология. 2019; 21 (1): 86–90. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190234

Review

## Menopausal hormone therapy and non-gynecologic cancer (part II)\*

Oksana V. Iakushevskaja<sup>✉1</sup>, Svetlana V. Iureneva<sup>1</sup>, Anna E. Protasova<sup>2-5</sup>, Grigori N. Khabas<sup>1</sup>, Lev A. Ashrafian<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 4, Akademika Oparina st., Moscow, 117997, Russian Federation;

<sup>2</sup>Saint Petersburg State University. 7/9, Universitetskaia nab., Saint Petersburg, 190034, Russian Federation;

<sup>3</sup>I.I.Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 41, Kirochnaia st., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation;

<sup>4</sup>V.A.Almazov North-West Federal Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2, Akkuratova st., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation;

<sup>5</sup>AVA-PETER. 22-24, Nevsky av., Saint Petersburg, 191186, Russian Federation

✉aluckyone777@gmail.com

### Abstract

**Aim.** To carry out a systematic analysis of available researches data on a possibility of using menopausal hormone therapy (MHT) in patients who successfully completed a treatment for malignant neoplasms of different localization.

**Materials and methods.** The review includes data of foreign articles published in PubMed and Medline and domestic articles published in Elibrary.ru over the past 20 years.

**Results.** The data obtained allow us to extend indications range for MHT in patients with history of malignant neoplasms in different organs. This study is one of the few attempts of clinicians to justify the use of MHT as one of the tools for the still imperfect rehabilitation of cancer patients.

**Conclusion.** Patients who successfully completed a treatment for malignant tumors of any localization require special conditions of rehabilitation in order to keep their health and quality of life. A reasonable MHT use in these patients will allow to avoid complications caused by estrogen deficiency followed surgery, radiation with or without systemic (cytostatic) treatment methods.

**Key words:** menopausal hormone therapy, lung cancer, thyroid cancer, melanoma, brain tumors, kidney cancer, pancreatic cancer, blood cancer, bladder cancer, hemoblastosis, lymphoproliferative diseases.

**For citation:** Iakushevskaja O.V., Iureneva S.V., Protasova A.E. et al. Menopausal hormone therapy and non-gynecologic cancer (part II). Gynecology. 2019; 21 (1): 86–90. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190234

### Введение

Инновационные успехи в онкологии привели к увеличению показателя выживаемости онкологических пациентов. Вследствие проведения циторедуктивной терапии у большинства из них отмечается преждевременная недостаточность функции яичников со всеми вытекающими последствиями дефицита эстрогенов. Поэтому значительная часть женщин после благополучного завершения лечения

онкологического заболевания нуждаются в назначении менопаузальной гормональной терапии (МГТ).

Искаженное толкование результатов исследования WHI (Women's Health Initiative) привело к иррациональному страху использования женских половых гормонов как среди населения в целом, так и среди врачей. Известно, что преждевременная менопауза и гипогонадизм приводят к снижению продолжительности жизни женщин вследствие

\*Часть I опубликована в журнале «Гинекология» 2018 г., Том 20, №6.

\* Part I: "Gynecology" 2018, Vol. 20, No 6.

увеличения мультиморбидности (сердечно-сосудистые, метаболические, скелетные осложнения). Поэтому необоснованный отказ от МГТ может нанести вред пациенту. Отрицание МГТ также должно быть оправдано и аргументировано доказательствами. Онкологические риски МГТ должны быть рассмотрены в двух ситуациях: потенциальный риск развития какой-либо опухоли у пациенток без онкологического анамнеза и риск рецидива и прогрессирования неоплазий у выживших после противоопухолевого лечения. Тем не менее онкологический риск МГТ оценить чрезвычайно трудно. В данной работе мы представили результаты последних клинических исследований, касающиеся назначения МГТ лицам, перенесшим негинекологический рак в анамнезе.

## Легкие

В основном (до 95% случаев) опухоль развивается из эпителиальных клеток, которые выстилают крупные и средние бронхи (поэтому иногда говорят о раке бронхов или бронхогенной карциноме). Реже опухоль развивается из клеток плевры (тогда ее называют мезотелиома). Морфологически рак легкого классифицируется на мелкоклеточный и немелкоклеточный рак. Быстрее прогрессирует (почти в 3 раза) и активнее метастазирует мелкоклеточный рак легких. Рак легких чаще диагностируется у мужчин (17,6% vs 3,8%), он относится к эстрогенчувствительным новообразованиям.

Хотя эстрогеновый рецептор (ER)- $\beta$  обычно запускает передачу сигналов противоопухолевой направленности, при немелкоклеточном раке легкого он выступает в качестве promotora роста опухоли. Вероятно, это осуществляется посредством взаимодействий с вариантами сплайсинга рецепторов, передачи сигналов рецептора эпидермального фактора роста и ER, связанных с G-белком. Ряд исследований *in vitro* и *in vivo* продемонстрировал прогностическую ценность определения экспрессии ER- $\alpha$ , ER- $\beta$  и стимулирующее влияние эстрогенов на опухоль легкого [1, 2]. Суммарно клинические исследования послужили источником противоречивых выводов, так как их различные дизайны при сравнении не позволяют получить достоверную информацию. Тем не менее опыт использования МГТ касается нейтральных [3], положительных [4] и отрицательных [5] корреляций с заболеваемостью раком легких и смертностью от него. Поэтому эстрогены как компонент МГТ не следует применять у этой группы пациентов.

## Щитовидная железа

Международная морфологическая классификация опухолей щитовидной железы (ЩЖ) включает: не/эпителиальные, смешанные, вторичные, неклассифицируемые опухоли. Среди всех злокачественных опухолей ЩЖ дифференцированные карциномы (фолликулярная или папиллярная) имеют наилучший прогноз при лечении. Дифференцированная карцинома ЩЖ в 3 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин (3,2% vs 0,68%). На основании этого было высказано мнение о стимулирующей роли половых гормонов на развитие опухоли. Однако не все клинические наблюдения подтверждают данную гипотезу. Например, в одном исследовании прогноз дифференцированного рака оказался аналогичным у беременных и небеременных женщин одной и той же возрастной группы [6]. Женщины с индуцированной менопаузой имеют более высокий риск развития рака ЩЖ (РЩЖ) по сравнению с женщинами, находящимися в естественной менопаузе (отношение шансов 2,52; 95% доверительный интервал 0,96–6,621). Данный риск специфичен в отношении папиллярной карциномы даже после поправки на возраст наступления менопаузы и прием МГТ [7].

Подавляющее большинство эпидемиологических исследований не продемонстрировало убедительных доказательств относительно взаимосвязи МГТ с риском развития дифференцированного РЩЖ [8, 9]. И даже изучение исходов РЩЖ в аспекте особенностей экспрессии ER и рецепторов прогестерона (PR) не повлияло на полученные ранее результаты [10, 11].

В недавнем проспективном исследовании при стратификации режимов МГТ не было обнаружено взаимосвязи риска РЩЖ с приемом прогестагенов и их комбинаций с эстрогенами. Однако монотерапия эстрогенами сопровождалась увеличением риска дифференцированного РЩЖ (1,67, 95% доверительный интервал 1,08–2,59) [12].

После благополучного завершения лечения РЩЖ пациенты получают супрессивные дозы тироксина в целях поддержания субклинического гипертиреоза, подавления тиреотропного гормона и, таким образом, уменьшения риска рецидива. Субклинический гипертиреоз, в свою очередь, способствует повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний и ускоренной потери костной массы. Поэтому использование экзогенных эстрогенов обеспечивает протективный эффект, особенно в случае менопаузальных расстройств. Ранее сообщалось о повышении частоты рака молочной железы среди выживших после РЩЖ. В основном это связано с отсроченными негативными эффектами радиойодтерапии первичного злокачественного новообразования ЩЖ [13]. Таким образом, РЩЖ в анамнезе требует дифференцированного подхода для решения вопроса о возможности назначения МГТ.

## Меланома

Злокачественная меланома является одной из самых агрессивных опухолей. Поведение меланомы характеризуется гендерными различиями. У мужчин опухоль прогрессирует быстрее и раньше метастазирует (1,5% vs 2,0%), что приводит к увеличению смертности и сокращению выживаемости. Реакция клеток меланомы на гормоны весьма неспецифична. В одних работах сообщается о защитном влиянии эстрогенов [14], в других было выявлено, что монотерапия эстрогенами повышает риск развития злокачественной меланомы кожи [15]. Противоречие может быть разрешено, если мы рассмотрим влияние экспрессии ER при данной неоплазии. ER- $\alpha$  связан с пролиферативным и стимулирующим эффектом на опухоль, ER- $\beta$  обладает противоопухолевым эффектом за счет ингибирования пути PI3K/Akt [16]. Полноценная экспрессия ER- $\beta$  способствует лучшему прогнозу, в то время как его недостаточная экспрессия ассоциирована с худшим прогнозом и ранним метастазированием [17, 18]. Вероятно, определение экспрессии ER- $\beta$  в опухоли позволит пересмотреть идеологию использования эстрогенов или агонистов ER- $\beta$  при лечении меланомы и ER- $\beta$ -насыщенные опухоли не придется относить к стандартным или метастатическим опухолям. В исследовании R.MacKie 206 пациенток с I и II стадией меланомы кожи находились под наблюдением в течение 5 лет после оперативного лечения. Среди 83 женщин, использующих МГТ за период наблюдения, умерла одна по причине прогрессирования меланомы. В контрольной группе (123 пациентки) от основного заболевания умерли 22 женщины [19]. В настоящее время степень безопасности МГТ при прогрессирующей метастатической меланоме и патогенез малигнизации окончательно не установлены. Поэтому четких рекомендаций относительно использования МГТ при меланоме кожи нет.

## Опухоли мозга

Существует много разновидностей первичных опухолей головного мозга (ГМ). Глиома – самая распространенная опухоль мозга, на ее долю приходится примерно 60%. Она развивается из глии – вспомогательных клеток нервной ткани. Менингиома – следующая по распространенности опухоль мозга. Развивается из твердой оболочки ГМ (менингиомы называют оболочечными опухолями). Распространенность опухолей ГМ среди женщин и мужчин примерно одинакова (1,4% vs 1,54%).

В настоящее время имеются противоречивые данные относительно влияния МГТ на частоту развития опухолей ГМ, в частности менингиомы и глиомы. Влияние эстрогенов и прогестагенов на рост злокачественных опухолей очевидно. Например, менингиомы чаще диагностируются у женщин, и ее рост ускоряется в лютеиновой фазе цикла и

во время беременности [20, 21]. Среди менингиом 58–83% экспрессируют PR и только 0–8% – ER и рецепторы андрогенов [22, 23]. Результаты исследований указывают на избыточную взаимосвязь между различными режимами МГТ и опухолями ГМ. Эстрогены, прогестерон и андрогены способны стимулировать рост менингиомы на 30–80% [24]. Однако из-за очень низкой частоты менингиомы в общей популяции женщин абсолютный риск, связанный с гормональной терапией, не имеет клинического значения. Стимулирующего влияния МГТ на глиому в литературе не наблюдалось [25]. V.Venson в своей работе использовал базу данных врачей общей практики Великобритании. В проспективно собранной информации учитывались случаи опухолей ГМ среди женщин 50–79 лет, принимающих МГТ. Полученные результаты автор сопоставил с данными других опубликованных исследований. Совокупность имеющейся информации свидетельствует о повышенном риске всех опухолей центральной нервной системы (и глиомы, и менингиомы по отдельности) у пользователей монотерапии с эстрогенами, но не при приеме комбинированной МГТ. Хотя абсолютный риск (2 на 10 тыс. пользователей в течение 5 лет) невелик [26].

Таким образом, опухоли ГМ, и особенно менингиома и глиома, могут быть чувствительными к влиянию эстрогенов и в большей степени прогестерона, поэтому следует избегать назначения МГТ таким пациентам.

Отдельно необходимо обсудить пролактинпродуцирующие аденомы гипофиза. Пролактинома относится к эстроген-чувствительным опухолям, и традиционно ее диагностирование служило противопоказанием для назначения комбинированных оральных контрацептивов и МГТ. В случае микропролактиномы клинически значимый ее рост во время беременности и при приеме комбинированных оральных контрацептивов с низким содержанием этинилэстрадиола (менее 30 мкг) очень редок (1–2%). Более быстрый рост макроаденом отмечен именно при использовании эстрогенсодержащих препаратов и в 30–40% случаев – во время беременности. Поэтому наличие микропролактиномы в настоящее время или в анамнезе не следует считать противопоказанием для МГТ [27]. Макропролактинома клинически маскирует симптомы овуляторной дисфункции и нарушения менструального цикла. Вследствие этого при решении вопроса о целесообразности назначения МГТ в каждом конкретном случае требуются детальная оценка состояния пациентки и тщательный мониторинг размера и гормональной активности пролактиномы [28].

## Почки

Злокачественная опухоль почки чаще всего представляет собой карциному и развивается либо из эпителия проксимальных канальцев и собирательных трубочек (почечно-клеточный рак), либо из эпителия чашечно-лоханочной системы (переходно-клеточный рак). Почечно-клеточный рак представляет собой ведущую разновидность злокачественных опухолей. Распространенность опухолей почки среди женщин и мужчин примерно одинакова (3,3% vs 4,8%). В немногочисленных исследованиях не было обнаружено взаимосвязи между МГТ и раком почки [29–31]. Поэтому выжившим после рака почки при необходимости может быть назначена МГТ.

## Мочевой пузырь

Известно, что рак мочевого пузыря (РМП) у женщин диагностируется реже (1,18% vs 4,6%), но протекает более агрессивно. РМП в 12–18% случаев экспрессируют ER. ER+ опухоли, как правило, имеют более высокую степень злокачественности, чем ER- [32]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* эстрогены увеличивали риск и инициировали прогрессию данного заболевания [33, 34]. Ряд работ продемонстрировал эффективность селективных модуляторов ER (тамоксифен) в лечении РМП [35]. В настоящее время в рамках усовершенствования терапевтических возможностей внимание исследователей акцентировано на применении комби-

нации антиэстрогенной и иммунотерапии [36]. Несмотря на то что достоверных клинических доказательств негативного влияния МГТ на риск развития и рецидивирования РМП не имеется, ее не следует назначать данной категории пациенток.

## Поджелудочная железа

Метаанализ B.Tang, включающий 27 исследований «случай–контроль» и когортные исследования, не продемонстрировал взаимосвязи риска рака поджелудочной железы с использованием экзогенных гормонов (оральные контрацептивы или МГТ) или гинекологическим анамнезом (возраст менархе, возраст менопаузы, наличие гистерэктомии или овариэктомии) [37]. Таким образом, рак поджелудочной железы в истории пациента не является противопоказанием для назначения МГТ.

Злокачественные гематологические заболевания включают острый и хронический лимфолейкоз, миелоидный лейкоз, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому и множественную миелому. Распространенность гемобластозов среди женщин и мужчин примерно одинакова (4,8% vs 5%). Терапия (химиотерапия, трансплантация стволовых клеток) гемобластозов у женщин часто осложняется преждевременной недостаточностью яичников.

Благоприятное влияние эстрогенов на гемопоэтические клетки было продемонстрировано в нескольких работах. Половые стероиды регулируют В-лимфоцитоз, а именно дифференцировку предшественников В-лимфоцитов [38]. ER исторически рассматриваются как факторы транскрипции, активируемые ядерным лигандом. В настоящее время было обнаружено, что ER локализованы в плазматической мембране человеческих миелобластных клеток. Их экспрессия осуществляется в течение всего клеточного цикла, постепенно увеличиваясь по мере созревания клеток от G (1) до S до G (2)/M. Таким образом, эстрогены способны участвовать в регуляции клеточной дифференцировки [39].

Метилирование ER – распространенное молекулярное изменение при остром миелобластном лейкозе у взрослых. Метилирование ER является благоприятным прогностическим фактором при оценке показателя выживаемости пациентов ( $p=0,0044$ ) [40].

Взаимосвязь репродуктивных факторов с риском развития лимфоидных новообразований была исследована в Северной Италии у женщин с гистологически подтвержденной болезнью Ходжкина, неходжкинской лимфомой и множественной миеломной болезнью. После детального анализа было выявлено, что беременность оказывает протективное влияние на лимфому Ходжкина [41].

Использование МГТ в анамнезе снижает риск развития неходжкинских лимфом у женщин в постменопаузе [42]. Эстрогены регулируют пролиферацию, дифференцировку, выживаемость предшественников В-лимфоцитов [43] и подавляют синтез интерлейкина-6, тем самым улучшая показатель общей выживаемости при диффузных крупноклеточных лимфомах [27].

Поиск и анализ результатов исследований, которые непосредственно касаются вопроса назначения МГТ после терапии злокачественных гематологических заболеваний, не выявил роста показателей рецидивов заболевания и смертности от них [44]. Было продемонстрировано нейтральное влияние МГТ на риск развития гемобластозов. В ряде работ использование экзогенных эстрогенов оказывало положительное влияние на течение этих заболеваний [45].

## Заключение

Основной опыт и знания касаются практики использования МГТ у пациенток, благополучно завершивших лечение гинекологических онкологических заболеваний. Тема негинекологического рака представлена крайне скудно, и в мировой литературе только сейчас начинает неспешно открываться завеса «особых» возможностей МГТ.

Полагаясь на известный клинический опыт, мы сопоставили приемлемость МГТ с различными онкологическими рисками по группам. С учетом нозологии онкологических

Влияние МГТ с учетом нозологии онкологических заболеваний Effect of MHT given nosology of oncological diseases			
Благоприятное влияние	Нейтральное (нет информации о негативном влиянии)	Негативный эффект при определенных условиях (относительные противопоказания)	Негативный эффект (абсолютные противопоказания)
Гематологический рак (лейкемия, лимфома)	Микропролактинома Макропролактинома (? – требуется тщательное наблюдение)	Опухоли мозга	Менингиома
Злокачественная меланома (локальная, кожная форма)		Злокачественная меланома (прогрессирующая, метастатическая)	
Колоректальный рак	Рак почки	Рак легких	
Гепатоцеллюлярный рак	РЩЖ	Рак желудка	Рак желудка (ER+, PR+)
	Рак поджелудочной железы	РМП	РМП (ER+)

заболеваний назначение МГТ предпочтительно при наличии в анамнезе гематологических злокачественных новообразований и злокачественной меланомы кожи. Нейтральное влияние МГТ отмечено в случае пролактиномы, рака почки, поджелудочной железы и ЩЖ. МГТ противопоказана при опухолях ГМ, прогрессирующей метастатической меланоме кожи, раке легких и мочевого пузыря (см. таблицу) [27].

Осознавая границы потенциальных клинических возможностей, можно выделить контингент онкологических пациентов, которым должным образом мы можем обеспечить полноценную реабилитацию.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

#### Литература/References

- Miki Y, Abe K, Suzuki S et al. Suppression of estrogen actions in human lung cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 340 (2): 168–74.
- Hsu LH, Chu NM, Kao SH. Estrogen, Estrogen Receptor and Lung Cancer. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (8): 1713.
- Chlebowski RT, Anderson GL, Manson JE et al. Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the women's health initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102 (18): 1413–21.
- Clague J, Reynolds P, Henderson KD et al. Menopausal hormone therapy and lung cancer-specific mortality following diagnosis: the California teachers study. *PLoS One* 2014; 9 (7): e103735.
- Ganti AK, Sahmoun AE, Panwalkar AW et al. Hormone replacement therapy is associated with decreased survival in women with lung cancer. *J Clin Oncol* 2016; 24 (1): 59–63.
- Hammar M, Christau S, Nathorst-Boos J et al. A double-blind randomized trial comparing the effects of tibolone and continuous combined HRT in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 904–11.
- Vini L, Hyer S, Pratt B, Harmer C. Management of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 404–6.
- Moleti M, Sturniolo G, Di Mauro M et al. Female Reproductive Factors and Differentiated Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 111.
- Truong T, Orsi L, Dubourdieu D et al. Role of goiter and of menstrual and reproductive factors in thyroid cancer: a population-based case-control study in New Caledonia (South Pacific), a very high incidence area. *Am J Epidemiol* 2005; 161 (11): 1056–65.
- 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): 224–30.
- Yi JW, Kim SJ, Kim JK et al. Upregulation of the ESR1 Gene and ESR Ratio (ESR1/ESR2) is Associated with a Worse Prognosis in Papillary Thyroid Carcinoma: The Impact of the Estrogen Receptor  $\alpha$ / $\beta$  Expression on Clinical Outcomes in Papillary Thyroid Carcinoma Patients. *Ann Surg Oncol* 2017; 24 (12): 3754–62.
- Zamora-Ros R, Rinaldi S, Biessy C et al. Reproductive and menstrual factors and risk of differentiated thyroid carcinoma: the EPIC study. *Int J Cancer* 2015; 136: 1218–27. DOI: 10.1002/ijc.29067
- 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): 383–8.
- 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): 1191–7.
- Botteri E, Støer NC, 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): 1763–70.
- Marzagalli M, Marelli MM, Casati L et al. Estrogen Receptor  $\beta$  in Melanoma: From Molecular Insights to Potential Clinical Utility. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016; 7: 140.
- Marzagalli M, Casati L, Moretti RM et al. Estrogen receptor beta agonists differentially affect the growth of human melanoma cell lines. *PLoS One* 2015; 10 (7): e0134396.
- De Giorgi V, Gori A, Gandini S et al. Oestrogen receptor beta and melanoma: a comparative study. *Br J Dermatol* 2013; 168 (3): 513–9.
- MacKie RM, Bray CA. Hormone replacement therapy after surgery for stage 1 or 2 cutaneous melanoma. *Br J Cancer* 2004; 90 (4): 770–2.
- Black PM. Hormones, radiosurgery and virtual reality: new aspects of meningioma management. *Can J Neurol Sci* 1997; 24 (4): 302–6.
- Carroll RS, Brown M, Zhang J et al. Expression of a subset of steroid receptor cofactors is associated with progesterone receptor expression in meningiomas. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3570–5.
- Hsu DW, Eftird JT, Hedley-Whyte ET. Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: prognostic considerations. *J Neurosurg* 1997; 86 (1): 113–20.
- Hilbig A, Barbosa-Coutinho LM. Meningiomas and hormonal receptors. Immunohistochemical study in typical and nontypical tumors. *Arq Neuropsiquiatr* 1998; 56 (2): 193–9.
- O'Shea T, Crowley RK, Farrell M et al. Growth of a progesterone receptor-positive meningioma in a female patient with congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2016. pii: 16-0054.
- Pines A. Hormone therapy and brain tumors. *Climacteric* 2011; 14 (2): 215–6.
- Benson VS, 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): 2369–77.
- Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors – Review of the Literature. *Pathol Oncol Res* 2019. <https://doi.org/10.1007/s12253-018-00569-x>
- Christin-Maitre S, Delemer B, Touraine P, Young J. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007; 68 (2–3): 106–12.
- Karami S, Daugherty SE, Schonfeld SJ et al. Reproductive factors and kidney cancer risk in 2 US cohort studies, 1993–2010. *Am J Epidemiol* 2013; 177 (12): 1368–77.
- Zucchetto A, Talamini R, Dal Maso L et al. Reproductive, menstrual, and other hormone-related factors and risk of renal cell cancer. *Int J Cancer* 2008; 123 (9): 2213–6.
- Molokwu JC, Prizment AE, Folsom AR. Reproductive characteristics and risk of kidney cancer: Iowa Women's. *Maturitas* 2007; 58 (2): 156–63.
- 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): 342–5.
- 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): 408–12.

34. Godoy G, Gakis G, Smith CL, Fahmy O. Effects of Androgen and Estrogen Receptor Signaling Pathways on Bladder Cancer Initiation and Progression. *Bladder Cancer* 2016; 2 (2): 127–37.
35. Dellagrammaticas D, Bryden AA, Collins GN. Regression of metastatic transitional cell carcinoma in response to tamoxifen. *J Urol* 2001; 165 (5): 1631.
36. Shang Z, Li Y, Hsu I et al. Targeting estrogen/estrogen receptor alpha enhances Bacillus Calmette-Guérin efficacy in bladder cancer. *Oncotarget* 2016; 7 (19): 27325–35.
37. Tang B, Lv J, Li Y et al. Relationship between female hormonal and menstrual factors and pancreatic cancer: a meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94 (7): e177.
38. Kincade PW, Medina KL, Payne KJ et al. Early B-lymphocyte precursors and their regulation by sex steroid. *Immunol Rev* 2000; 175: 128–37.
39. Kauss MA, Reiterer G, Bunaciu RP, 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.
40. Li Q, Kopecky KJ, Mohan A et al. Estrogen receptor methylation is associated with improved survival in adult acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 1999; 5 (5): 1077–84.
41. 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): 885–8.
42. Nelson RA, Levine AM, 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): 1381–7.
43. Medina KL, Strasser A, Kincade PW. Estrogen influences the differentiation, proliferation, and survival of early B-lineage precursors. *Blood* 2000; 95 (6): 2059–67.
44. Yang X, Wang C, He X et al. Hormone therapy for premature ovarian insufficiency patients with malignant hematologic diseases. *Climacteric* 2017; 20 (3): 268–73.
45. Tauchmanová L, Selli C, De Rosa G et al. Estrogen-progestin therapy in women after stem cell transplant: our experience and literature review. *Menopause* 2007; 14 (2): 320–30.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Якушевская Оксана Владимировна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: aluckyone777@gmail.com

**Юренина Светлана Владимировна** – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: syureneva@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>

**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 «СЗФМИЦ 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 АПП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: g.khabas@list.ru

**Ашрафян Лев Андреевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. института онкогинекологии и маммологии, зам. дир. ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: l\_ashrafyan@oparina4.ru

**Oksana V. Iakushevskaja** – PhD, Researcher of the Department of Gynecological Endocrinology, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: aluckyone777@gmail.com

**Svetlana V. Iureneva** – PhD, Professor, Leading Researcher of the Department of Gynecological Endocrinology, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: syureneva@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>

**Anna E. Protasova** – PhD, Professor of the Department of Oncology of Saint Petersburg State University, Director of teaching of the Department of Oncology, I.I.Mechnikov North-West State Medical University, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, V.A.Almazov North-West Federal Medical Research Center, Head of the Center of oncology of AVA-PETER. E-mail: protasova1966@yandex.ru

**Grigori N. Khabas** – PhD, Professor, Head of the Department of Innovative Oncology and Gynecology, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: g.khabas@list.ru

**Lev A. Ashrafyan** – Academic of the RAS, PhD, Professor, Head of the Institute of Oncogynecology and Mammology, Deputy Director, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: l\_ashrafyan@oparina4.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.03.2019