

Менопаузальная гормонотерапия и онкологические риски органов репродуктивной системы. Обзор литературы

Я.З. Зайдиева, д.м.н., проф., рук. отделения гинекологической эндокринологии

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», г. Москва

Menopausal hormone therapy and cancer risks of reproductive system. Literature review

Ya.Z. Zaydieva

Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

Резюме

Представлены данные о рисках развития онкологических заболеваний органов репродуктивной системы у женщин в период менопаузального перехода и постменопаузе при лечении менопаузальных расстройств препаратами, предназначенными для менопаузальной гормонотерапии, содержащими различные дозы эстрогенов и прогестогенов, используемые в циклическом или непрерывном режиме.

Ключевые слова: менопаузальная гормонотерапия, климактерий, онкологические заболевания органов репродуктивной системы.

Summary

Data on risks of development of oncological diseases of bodies of reproductive system in women during menopausal transition and in a postmenopause are submitted at treatment of menopausal frustration by the preparations intended for menopausal hormonal therapy, the containing various doses of estrogen and progestogen used in the cyclic or continuous mode.

Key words: menopausal hormone therapy, menopause, oncological diseases of the reproductive system.

Согласно международным и российским рекомендациям, опубликованным в 2016 и 2018 годах, менопаузальная гормональная терапия (МГТ) — основное лечебное средство комплекса клинических проявлений и заболеваний для женщин в период климактерия. Основными показаниями для назначения МГТ являются лечение менопаузального синдрома, профилактика и лечение остеопороза и других заболеваний, связанных с возрастным дефицитом женских половых гормонов. Несмотря на доказанные положительные эффекты МГТ, на первом месте среди причин отказа от приема препаратов МГТ в России является гормонофобия — опасение увеличения риска онкологических заболеваний органов репродуктивной системы, а также недостаточная компетентность врачей, полагающих, что менопауза — естественное событие, а назначение МГТ небезопасно [13, 14].

Существуют большие различия между странами в контексте использования методов лечения женщин МГТ в климактерии. Различия также существуют в генах, диете и образе жизни, которые влияют на риск развития рака. Изучено влияние различ-

ных эстроген-прогестагеновых режимов (ЕРТ) на риск развития рака эндометрия и шейки матки, а также саркомы матки в общенациональных исследованиях женщин в постменопаузе.

В 2014 году в журнале *Maturitas* был опубликован мета-анализ Cochrane review, целью которого являлось определение наименьших доз эстрогенов и прогестагенов в комбинированных препаратах, при которых риск развития гиперплазии и рака эндометрия не превышал бы значения в группе плацебо. Было проанализировано 46 клинических исследований с участием 39409 женщин в постменопаузе или с овариэктомией, которые получали МГТ в течение не менее года. Оценка эффективности и безопасности препарата была подтверждена результатами ультразвукового исследования гениталий и биопсии эндометрия при толщине маточного эха (М-эхо) ≥ 5 мм [1,2].

С целью получения достоверной информации были сформированы группы в зависимости от получаемой женщиной дозы эстрогенов: низкие, средние и высокие. Вероятность развития гипер- и неопластических процессов половых органов была оценена при сравнении группы женщин

старших возрастных групп, получавших различные типы менопаузальной гормонотерапии или плацебо, а также между группами, в которых лечение проводилось циклическим или непрерывным режимами МГТ.

Выводы [2]:

- риск гиперплазии и рака эндометрия возрастает у женщин с маткой на фоне монотерапии эстрогенами;
- женщинам с маткой рекомендуется комбинированная (эстроген + прогестаген) МГТ;
- рекомендуется использование препаратов с минимальной дозой гормонов;
- риск гиперплазии эндометрия повышается после трех лет приема циклического режима (зависит от типа гестагена);
- на фоне непрерывного режима не выявлено риска развития гиперплазии и рака эндометрия.

Когорта всех финских женщин (старше 50 лет), которые использовали ЕРТ (эстроген + прогестаген) в течение по крайней мере шести месяцев с 1994 года, была собрана из Национального реестра меди-

Таблица 1
Влияние непрерывного комбинированного режима МПТ (ЕРТ) у женщин в постменопаузе на риск развития рака эндометрия (ЕС) [31]

| Исследование | Объем исследования | Рак эндометрия, случаев / продолжительность применения / плацебо | Дизайн исследования | Прогестаген, дней / месяцев | Длительность применения, лет | Относительный риск (95% CI) |
|---------------------------------|--------------------|--|--|-----------------------------|------------------------------|---|
| Pike <i>et al.</i> , 1997 | 833 / 791 | 94 | Ретроспективное «случай — контроль» | 28 | ≥ 5 | 1,07 (0,80–1,43) |
| Weiderpass <i>et al.</i> , 1999 | 709 / 3368 | 32 2 | Общенациональное ретроспективное «случай — контроль» | ≥19 28 | < 5 ≥ 5 | 0,8 (0,5–1,3) 0,2 (0,1–0,8) |
| Hill <i>et al.</i> , 2000 | 969 / 1325 | 9 | Ретроспективное «случай — контроль» | 10–24 | < 6 | 0,4 (0,2–1,1) |
| Hulley <i>et al.</i> , 2002 | 1380 / 1383 | 2/8 | Рандомизированное контролируемое | 28 | 6,8 | 0,25 (0,05–1,18) |
| Andersson <i>et al.</i> , 2003 | 8506 / 8102 | 27/31 | Рандомизированное контролируемое | 28 | В среднем 5,6 | 0,81 (0,48–1,36) |
| Beral <i>et al.</i> , 2005 | 69600 | 73 | Проспективное когортное | 28 | В среднем 5,0 | 0,71 (0,56–0,90) |
| Lacey <i>et al.</i> , 2005 | 30379 | 3 6 3 3 | Ретроспективное когортное | > 15 | < 2 2–3 4–5 ≥ 6 | 1,1 (0,3–3,4) 3,9 (1,7–9,2) 2,9 (0,9–9,4) 4,2 (1,3–13,6) |
| Lacey <i>et al.</i> , 2007 | 73211 | 1 14 20 | Ретроспективное когортное | ≥ 20 | ≤ 1 2–4 > 5 | 0,12 (0,02–1,01) 0,92 (0,61–1,85) 0,67 (0,53–1,36) |
| Doherty <i>et al.</i> , 2007 | 1038 / 1453 | 14 11 27 | Ретроспективное «случай — контроль» | ≥ 25 | < 3 3–6 ≥ 6 | 0,45 (0,23–0,88) 0,51 (0,24–1,1) 0,77 (0,45–1,3) |
| Razavi <i>et al.</i> , 2010 | 311 / 570 | 44 27 47 | Ретроспективное «случай — контроль», когортное | ≥ 25 | < 5 5–9 10+ | 0,86 (0,55–1,35) 0,81 (0,48–1,37) 2,05 (1,27–3,30) |

цинских компенсаций и затем для рака матки с помощью Финского реестра рака. Риски были сопоставлены с рисками той же возрастной популяции в трех когортных исследованиях. Когортное исследование закончилось в 2006 году и выявило в общей сложности 1364 случая рака эндометрия из 224015 женщин, принимавших ЕРТ. Последующее наблюдение продолжалось до конца 2008 года в других когортных исследованиях и насчитывало 243857 женщин, использовавших ЕРТ препараты, из которых 192 женщины имели предраковые поражения шейки матки, 97 женщин — рак шейки матки и 76 — женщин саркомы матки (45 — лейомиосаркому, 24 — стромальные саркомы и 7 — другие саркомы) [26].

Помимо оценки эстроген-прогестагенных препаратов, было проведено другое исследование с использованием модели «случай — контроль» с участием женщин, получавших тиболон. Были сопоставлены результаты 7261 женщин с раком

эндометрия, использовавших ЕРТ или тиболон в 1995–2007 годах с группой контроля (19490 женщин). Женщины с гистерэктомией были исключены из контрольной группы. Результаты были скорректированы с учетом паритета и возраста без учета индекса массы тела, сахарного диабета или социально-экономического статуса.

В когортном исследовании частота рака эндометрия была выше среди пользователей ЕРТ в циклическом режиме после 5 лет использования (стандартизованный коэффициент заболеваемости [SIR]: 1,69, доверительный интервал 95% [ДИ]: 1,43–1,96), когда прогестаген добавляли ежемесячно, риск удваивался до 3,76 (2,90–4,79), когда прогестаген добавляли через 3 месяца приема эстрогенов. В исследовании «случай — контроль» при циклическом режиме ЕРТ повышенный риск установлен только после 10 лет использования (отношение шансов [OR]: 1,38; 1,15–1,66), но пролонгированный циклический

режим ЕРТ был связан с повышенным риском уже после 5 лет использования (1,63; 1,12–2,38). Использование тиболона не оказывало влияния на риск развития рака эндометрия, но количество женщин (n = 19) было небольшим. Напротив, использование непрерывных комбинированных пользователей ЕРТ сопровождалось снижением риска развития рака эндометрия с 3 лет (SIR: 0,24–0,06–0,60). Аналогичное снижение риска для рака эндометрия наблюдалось также у женщин, использующих непрерывный комбинированный ЕРТ или эстрадиол плюс левоноргестрел, высвобождающий внутриматочную систему в исследовании «случай — контроль»; коэффициенты шансов составляли 0,57 (0,37–0,88) и 0,16 (0,37–0,68) соответственно [31].

В когортном исследовании рак эндометрия у женщин, использующих ежемесячный циклический режим ЕРТ, чаще всего диагностировали на локализованной стадии, чем рак эндометрия в целом. Наиболее распро-

Таблица 2

Влияние тиболона на риск развития рака эндометрия у женщин в постменопаузе [33, 34, 35, 36].

| Исследование | Объем исследования | Рак эндометрия, случаев | Возраст | Длительность применения, лет | Дизайн исследования | Относительный риск (95% CI) |
|-----------------------|--------------------|-------------------------|--------------|------------------------------|--|---|
| de Vries et al. 2005 | 4995 | 43 | 40–74 | 7,1 | Когортное, гнездовое исследование («случай — контроль») | 1,54 (1,03–2,32) |
| Beral et al. 2005 | 28000 | 86 | В среднем 58 | В среднем 5,2 | Проспективное когортное | 1,79 (1,43–2,25) |
| Langer et al. 2006 | 866 | 2 | 45–79 | 3 | Тиболон (2,5 мг/д.) по сравнению с постоянным Е/МРА (0,625 + 2,50 мг/д.) | Схожая безопасность эндометрия |
| Archer et al. 2007 | 3224 | 0 | 45–65 | 2 | Тиболон (1,25 или 2,5 мг/д.) по сравнению с постоянным Е/МРА (0,625 + 2,500 мг/д.) | Схожая безопасность эндометрия |
| Ettlinger et al. 2008 | 3519 | 4 | 60–85 | 3 | Тиболон (1,25 мг/д.) по сравнению с плацебо | Незначительное увеличение риска рака эндометрия |

страненные пероральные прогестагены в составе ЕРТ в Финляндии (ацетат норэтистерона, медроксипрогестерона ацетат и дидрогестерон) не выявили существенных различий в эффектах на эндометрий. Трансдермальные и пероральные пути введения показали сходные риски для ежемесячного циклического режима ЕРТ, включая эстрадиол и ацетат норэтистерона. Однако в проспективном когортном исследовании EPIC отмечено больше случаев рака эндометрия при применении циклической комбинированной МГТ, включающей эстрадиол / микро-низированный прогестерон: HR 2,42 (95% CI: 1,53–3,83) [37]. В ряде рекомендаций (в частности, NAMS-2017) МП менее предпочтителен для пероральной МГТ.

Риск саркомы матки не увеличился при использовании ЕРТ менее 5 лет. Использование ЕРТ в течение 5–10 и более лет связано с повышенным риском развития саркомы матки (SIR 2,02, 1,36–2,91 и 3,01, 1,30–5,93); риски были самыми высокими для лейомиосаркомы. Режим ЕРТ существенно не повлиял на эти риски (табл. 1) [26, 32].

Эффект эндометрия у пользователей тиболона противоречив (табл. 2). Три рандомизированных плацебо-контролируемых исследования кости оценили безопасность эндометрия как вторичную конечную точку, а тиболон в суточных дозах 1,25 и 2,50 мг до 3 лет не ассоциировался с какими-либо изменениями риска рака эндометрия [33, 34, 35, 46].

Рекомендации IMS 2016 года по здоровью женщин зрелого возраста и менопаузальной гормональной терапии. Безопасность эндометрия и кровотечение [23]

Ключевые моменты

- Кровотечение в постменопаузе — это «рак эндометрия, пока не доказано обратное», хотя лишь 1–14% таких пациенток действительно будут иметь рак [A].
- Первым методом исследования является слепой отбор проб эндометрия. Слепая биопсия эндометрия приемлема для начального обследования, но надежна только в тех случаях, когда рак занимает более 50% поверхности эндометрия [B].
- Терапия эстрогенами у женщин с маткой в зависимости от дозы и длительности связана с повышенным риском развития рака эндометрия [A].
- Защита эндометрия требует адекватной дозы и длительности приема прогестагена [A].
- Адекватными дозами микро-низированного прогестерона, по-видимому, являются 200 мг в сутки в течение 10–14 дней при циклическом режиме и 100 мг в сутки при непрерывном комбинированном режиме, когда доза эстрадиола составляет 2 мг / 50 мкг и менее [B].
- Более высокие дозы прогестогена могут потребоваться для

более высоких доз эстрадиола или у женщин с высоким ИМТ [B] [23].

В 2017 году опубликованы рекомендации Северо-Американской ассоциации по менопаузе, в которых сказано, что [29]:

- риски развития гиперплазии эндометрия различались по режиму, продолжительности и типу прогестиннов;
- длительное использование циклического комбинированного режима гормональной терапии было достоверно связано с риском развития гиперплазии эндометрия (HR: 1,52; 95% ДИ: 1,00–2,29), тогда как использование непрерывного комбинированного лечения не связано с риском (HR: 0,2; 95% ДИ: 0,08–0,77);
- показатель риска также варьировал в зависимости от типа прогестинновой составляющей: препараты, содержащие микро-низированный прогестерон, связаны с повышенным риском, тогда как те, которые содержали производные прогестерона или производные тестостерона, не связаны с риском;
- высказано предположение, что использование прогестерона вагинально может быть ценным за счет снижения уровня прогестерона в системном кровотоке, влияющего на молочную железу, при этом оказывая большую защиту эндометрия. После цикличес-

ского введения вагинально 300 мг в день микронизированный прогестерон индуцирует полную секреторную трансформацию эндометрия у женщин в пременопаузе, тогда как при непрерывном режиме в дозе 100 мг в день (наряду с E 25 мкг пластырем) не было случаев гиперплазии эндометрия, и у некоторых пациенток развивалась вагинальная атрофия;

- прогестинсодержащие ЛНГ-ВМС могут быть использованы для профилактики гиперплазии эндометрия с минимальными системными эффектами [29].

В журнале *Maturitas* (2016) был опубликован систематический обзор, целью которого было исследование безопасности в отношении риска рака эндометрия комбинации различных схем МГТ. В данный обзор было включено 28 исследований из баз PubMed, EMBASE, Cochrane Library. Наиболее интересные данные были получены в отношении микронизированного прогестерона. Было показано, что микронизированный прогестерон значительно повышал риск рака эндометрия, Тиболон также в большинстве исследований демонстрировал повышенный риск РЭ при его применении. Были получены выводы о высокой безопасности в отношении риска РЭ непрерывной комбинированной МГТ при условии неиспользования микронизированного прогестерона. В отношении монотерапии эстрогенами было опровергнуто мнение о безопасности интравагинальных форм по сравнению с пероральными в отношении РЭ.

На основании полученных данных систематического обзора были сделаны выводы.

- 1) Применение эстрадиола в монотерапии связано с повышенным риском (ОР: 2,3) по сравнению с не принимающими терапию (95% ДИ: 2,1–2,5), значительно повышается риск при использовании эстрадиола в течение более 10 лет (ОР: 9,5), при этом риск оставался повышенным через пять лет и более после прекращения использования эстрадиола (ОР: 2,3).

- 2) Существующее представление, что интравагинальные формы эстрогенов ассоциированы с меньшим риском, подвергнуты сомнению в некоторых исследованиях, показывая также увеличение риска (ОР: 1,96; 95% ДИ: 1,77–2,17).

- 3) Непрерывная комбинированная терапия показала лучшую защиту эндометрия, чем циклическая МГТ, при этом даже снижая риск РЭ. Кроме того, есть данные, подтверждающие снижение риска РЭ при непрерывной комбинированной МГТ по сравнению с группой плацебо.

- 4) Микронизированный прогестерон ассоциирован с повышением риска РЭ, при этом даже при непрерывном применении микронизированного прогестерона не обеспечивается достаточной защиты эндометрия [38].

В обзоре 2018 года, опубликованном в журнале *Climacteric*, сделаны выводы, что препаратами первой линии МГТ должны быть предложены комбинации с дидрогестероном или микронизированным прогестероном, учитывая благоприятное влияние на метаболизм и снижение риска венозного тромбоза и рака груди, однако микронизированный прогестерон может быть менее эффективен в отношении защиты эндометрия по сравнению с другими гестагенами [39].

МГТ и рецидив рака эндометрия

Исследования у женщин с симптомами дефицита эстрогенов, использующих МГТ после лечения рака эндометрия, не показали повышения риска рецидива или снижения выживаемости после оперативного лечения. Мета-анализ, включающий 900 пациенток, принимающих МГТ и 1100 пациенток контрольной группы, показал, что МГТ (эстраген + гестаген) оказывает защитный эффект от рецидива рака эндометрия (ОР: 0,23; 95% CI: 0,08–0,66), в то время как монотерапия эстрогена не показала аналогичный эффект (ОР: 0,35; 95% CI: 0,06–2,10). МГТ начиналась через 1–60 месяцев.

В большинстве случаев через 1–60 месяцев после операции по поводу рака эндометрия, но в большинстве случаев начиналось через 3–12 месяцев после лечения. [40].

Абсолютным противопоказанием к назначению МГТ после радикальной операции является эндометриальная саркома.

МГТ после лечения рака эндометрия

Текущие данные, включая мета-анализ, основанные в основном на ретроспективных исследованиях и одном РКИ, свидетельствуют о том, что рецидив и показатели смертности аналогичны для женщин, которые лечились на ранних стадиях, с низким риском развития рака эндометрия (I класс и II класс, эндометриодные подтипы с отрицательным сродством к рецепторам эстрогенов и прогестерона), получавших или нет МГТ [29].

Использование МГТ может рассматриваться у женщин после хирургического лечения рака эндометрия на ранней стадии (низкий риск), если другие варианты неэффективны. Особенно это касается женщин с ранней хирургической менопаузой, которые подвергаются более высокому риску последствий для здоровья, связанных с дефицитом эстрогена. Негормональная терапия рекомендуется женщинам с более тяжелыми формами рака (эндометриальные саркомы III–IV стадии) или с повышенным риском рака эндометрия [29].

Основываясь на полученных данных обзора 2019 года в журнале *Pathology & Oncology Research*, был сделан вывод, что выживаемость в группах пациенток, перенесших рак эндометрия и принимающих МГТ была выше, чем у пациенток, не использующих МГТ после перенесенного РЭ [41].

МГТ и рак яичников

Проведенное в США клиническое исследование WHI (Инициатива во имя здоровья женщин) является единственным рандомизированным контролируемым исследованием, изучавшим влияние МГТ на риск развития рака яичников у женщин

в пери- и постменопаузе. Согласно полученным результатам, у женщин, получавших комбинированный режим МГТ, увеличение риска не выявлено. В то время как длительное использование МГТ (более 8 лет) может повышать риск развития рака яичников, причем при монотерапии эстрогенами у женщин с маткой риск еще выше. В рекомендациях IMS говорится: «... длительная монотерапия эстрогенами может быть связана с незначительным дополнительным риском развития рака яичников, составляющим 0,7 на 1000 женщин в течение 5 лет приема, при этом влияние комбинированного режима терапии значительно ниже, если таковое вообще имеется» [12].

В феврале 2015 года в журнале The Lancet опубликован мета-анализ, проведенный V. Beral и соавт. [7, 8], в результате которого было сделано заключение, что даже кратковременное использование МГТ (менее 5 лет) связано с повышением рака яичников. Авторы рассмотрели индивидуальные данные пациенток, полученные в 52 эпидемиологических исследованиях, при этом в главный анализ были включены данные проспективных исследований. В течение проспективного наблюдения у 12 110 женщин в постменопаузе, из которых 55 % (6601) применяли МГТ, развился рак яичников. У тех женщин, которые получали МГТ на момент исследования, повышение риска отмечалось при использовании ее в течение менее 5 лет (ОР: 1,43; 95 % ДИ: 1,31–1,56; $p < 0,0001$). Риск значимо повышался также у тех женщин, которые применяли МГТ недавно (длительность лечения была различной, но оно было приостановлено не менее чем за 5 лет перед постановкой диагноза) (ОР 1,23; 95 % ДИ: 1,09–1,37; $p = 0,0006$). Риск рака снижался по мере увеличения промежутка времени с момента отмены МГТ, хотя у принимавших ее по крайней мере в течение 5 лет женщин (средняя продолжительность приема 9 лет) и потом прекративших прием повышение риска оставалось статистически значимым в течение более 5 лет (средняя продолжительность с момента последнего использования 10 лет) (ОР: 1,10;

95 % ДИ: 1,01–1,20; $p = 0,02$). При объединении показателей текущих и недавних пользователей МГТ ОР составил 1,37 (95 % ДИ 1,29–1,46; $p < 0,0001$). Выявленный риск был сходным с проспективными исследованиями, выполненными в странах Европы и США с использованием монотерапии эстрогенами и комбинированной МГТ, однако обнаружены различия показателей для четырех основных типов рака яичников (гетерогенность, $p < 0,0001$): четкое повышение риска отмечено только для двух наиболее распространенных типов рака яичников, а именно *серозного* (ОР: 1,53; 95 % ДИ: 1,40–1,66; $p < 0,0001$) и *эндометриоидного* рака яичников (ОР: 1,42; 95 % ДИ: 1,20–1,67; $p < 0,0001$). Возраст женщин на момент начала МГТ не имел значимого влияния. Если признать выявленное повышение риска причинно обусловленным, то у женщин, принимающих МГТ в течение 5 лет, в возрасте около 50 лет может развиться один дополнительный случай рака яичников на 1000 пользователей и в одном дополнительном случае смерти от рака яичников на 1700 пользователей МГТ. Кроме того, утверждалось, что повышенный риск «вполне может быть в значительной мере или полностью причинным», и это утверждение вызвало значительный общественный резонанс. Тем не менее обоснованность этих данных была поставлена под сомнение по следующим причинам:

- вероятность того, что симптомы еще не диагностированного рака яичников (например, диспареуния, мочевого симптомы) были отнесены к проявлениям менопаузального периода и привели к применению МГТ;
- то есть рак яичников вызвал текущее или предшествовавшее применение МГТ, а не наоборот;
- вероятность того, что пациентки с раком, получавшие МГТ, реже выбывали из последующего наблюдения, чем пациентки без рака;
- включение в мета-анализ неизвестного количества женщин с удаленными яичниками, которые не имели риска;

- отсутствие информации относительно наличия в анамнезе гистерэктомии у 66 % женщин;
- сомнительная классификация гистологических подтипов рака яичников;
- низкие абсолютные величины взаимосвязи, для которых было невозможно провести различие между систематической ошибкой и причинно-следственной связью;
- невозможность оценить влияние дозы;
- отсутствие влияния продолжительности;
- противоречивые результаты в 52 исследованиях;
- отсутствие экспериментальных данных в поддержку того, что МГТ вызывает канцерогенез яичников.

Опубликованные расчеты показателя риска были поставлены под сомнение. В комментариях относительно рака яичников и МГТ А. Gomhel и Н. Burger подсчитали, что у женщин в возрасте 50–54 лет абсолютный риск равен примерно 1 на 10 тысяч женщин в год с исходной частотой 1,2 на 1 тысячу за 5 лет и абсолютным приращением 0,55 на 1000 за 5 лет [23]. Для окончательного утверждения относительно риска рака яичников необходимы дополнительные данные хорошего качества.

Ключевое положение: на основании существующих в настоящее время данных взаимосвязь между МГТ и раком яичников остается неизвестной [23].

И поэтому пересмотр клинических практических рекомендаций не является обоснованным [11]. Женщинам, оперированным по поводу рака яичников (кроме гранулезоклеточной опухоли), МГТ не противопоказана.

МГТ повышает риск рака яичников? [29]

Мета-анализ (в основном когортные исследования) не выявил увеличения риска рецидива или смертности у женщин, получавших МГТ после лечения рака яичников.

Была высказана озабоченность относительно влияния МГТ на опухоли, которые, вероятно, содержат ER, такие

как низкодифференцированные серозные карциномы и стромальные злокачественные опухоли половых путей, а также клетки овариальной гранулезы и овариальные опухоли Sertoli-Leydig, но данные очень ограничены.

Ключевые моменты

Если существует связь между МГТ и раком яичников, абсолютный риск, вероятно, будет редким (менее 1/1000) или очень редким (менее 0,01/1000) и, вероятно, зависит от длительной продолжительности использования.

Ограниченные наблюдательные данные не обнаружили повышенного риска рака яичников у женщин с семейным анамнезом или BRCA-мутации, которые используют комбинированный (ЕРТ) режим МГТ.

В WHI, единственном рандомизированном исследовании на сегодняшний день, где изучалось влияние МГТ на риск развития рака яичников, СЕЕ + МРА не оказывал существенного эффекта на распространенность рака яичников в сравнении с группой плацебо после активной терапии в течение 5,6 года и наблюдения 13 лет [29].

МГТ и рак шейки матки

Рак шейки матки — это четвертый из наиболее часто встречающихся видов рака в мире у женщин и седьмой наиболее часто встречающийся рак в целом, при этом в 2002 году было диагностировано более 527 тысяч новых случаев. Показатели заболеваемости раком шейки матки самые высокие в Восточной Африке и самые низкие — в Западной Азии, Австралии, Новой Зеландии и Северной Америке [24]. В западных странах пик заболеваемости раком шейки матки приходится на возраст 30–35 лет, после чего она неуклонно снижается до второго пика заболеваемости в пожилом возрасте. Национальные программы скрининга во многих развитых странах привели к значительному уменьшению показателей заболеваемости и, в частности, заболеваемость среди женщин старше 45 лет значительно снизилась с середины 1970-х годов [24]. Шейка матки — часть женского репродуктивного тракта, которая весьма чувствительна к эстрогенам. Однако роль

эстрогенов в развитии рака шейки матки, который тесно связан с ВПЧ-инфекцией, до настоящего времени плохо понят.

Исследований, изучавших взаимосвязь между МГТ и раком шейки матки, крайне мало, более того, их статистическая значимость недостаточна [15]. Известно, что основным патогенетическим механизмом развития рака шейки матки является ВПЧ-инфекция, которая может прогрессировать в период менопаузального перехода [16, 17].

Изучение корреляции между МГТ и риском рака шейки матки было затруднено в гораздо большей степени, чем оценка гормональных контрацептивов по двум основным причинам: во-первых, МГТ используется преимущественно в богатых странах, где риск рака шейки матки был значительно снижен с помощью проведения цитологического скрининга, и, во-вторых, использующие МГТ имеют большую склонность обследоваться интенсивнее, чем не использующие ее.

В публикациях, посвященных данной проблеме, представлены в основном результаты влияния МГТ на цитологические показатели ВПЧ-инфекции в цервикальных мазках. В одном из них при кратковременном применении монотерапии эстрогенами выявлена тенденция к снижению риска развития рака шейки матки (OR: 0,5; 95% CI: 0,3–0,8) [18]. К сожалению, статус или тип ВПЧ рак шейки матки в этом исследовании не был известен.

В исследовании, проведенном Smith E. M. и соавт. [19], использование комбинированного режима МГТ (ЕРТ-эстроген + прогестоген) не выявлено повышения роста показателей ВПЧ-инфекции. Аналогичные результаты получены в РКИ, в которых 2561 женщина принимали непрерывный комбинированный режим МГТ в течение двух лет: ЕРТ не влияла на частоту цитологических аномалий в мазках (relative hazard: 1,36; CI: 0,93–1,99) [20].

В клиническом испытании WHI с участием 15733 женщины в постменопаузе (возраст: 50–79 лет), использование непрерывного режима СЕЕ/

МПА было ассоциировано с более высокой частотой новых цитологических отклонений в цервикальных мазках (HR: 1,4; 95% CI: 1,2–1,6). Однако возникновение высококодифференцированных сквамозных интраэпителиальных поражений клеток (n = 54) или инвазивного рака (n = 10) не увеличивалось при лечении в среднем в течение 5,6 года [17].

Lacey J. V. и соавт. [21] проанализированы результаты использования комбинированного режима МГТ и риска для рака шейки матки различных типов. Авторами установлена тенденция к увеличению риска аденокарциномы шейки матки (n = 13) (OR: 2,1, 95% CI: 0,954) и тенденция к снижению риска плоскоклеточного рака шейки матки (n = 7) (OR: 0,85; 95% CI: 0,34–2,1).

Аналогичные результаты получены и другими учеными: использование ЕРТ связано с уменьшением риска (66%) плоскоклеточного рака и повышенным риском (83%) аденокарциномы шейки матки после 5 лет использования. Эти результаты предполагают, что использование ЕРТ может замедлить прогрессирование поражения CIN в плоскоклеточный рак, тогда как аденокарцинома ввиду наличия чувствительных к гормонам железистых клеток, напротив, может быть простимулирована использованием ЕРТ. Авторами установлено, что в мазках из цервикального канала предраковые заболевания и плоскоклеточный рак можно обнаружить более точно, чем аденокарциному шейки матки [22].

Вместе с тем в когортных исследованиях не выявлено увеличения риска рака шейки матки на фоне МГТ. Результаты ранее цитируемого исследования (WHI) также не выявили риска развития рака шейки матки на фоне МГТ. Несмотря на то что в исследованиях была показана взаимосвязь между использованием комбинированных оральных контрацептивов и раком шейки матки, никакой связи между раком шейки матки и МГТ не установлено. Таким образом, риск рака шейки матки при использовании МГТ не повышен. Поскольку плоскоклеточный рак и дисплазия шейки матки не явля-

ются эстрогензависимыми заболеваниями, МГТ не противопоказана при наличии этих заболеваний в анамнезе. МГТ не противопоказана после лечения плоскоклеточного рака шейки матки или аденокарциномы шейки матки [9, 10].

Единственные относительно объективные данные, касающиеся применения МГТ и рака шейки матки и предраковых поражений получены, таким образом, в двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях: WHI и исследовании влияния на сердце эстроген-прогестагенной заместительной терапии (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study — HERS). В исследовании WHI (группа комбинированной терапии) цитологические результаты оценивались в течение 6-летнего периода последующего наблюдения, при этом годовой показатель выявления цитологических отклонений был значимо выше в группе МГТ, чем в группе плацебо (ОШ: 1,4; 95% ДИ: 1,2–1,6), но не выявлено различий в частоте выявления плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени, которые были бы сравнимы с цервикальной интраэпителиальной неоплазией 2/3 и раком шейки матки [17]. Недостаточно высокая частота выявления цитологических отклонений (ОШ: 1,4; 95% ДИ: 0,9–2,0) выявлена в исследовании HERS среди женщин группы МГТ, но так же, как и в исследовании WHI, риск рака шейки матки не был повышен [20]. Любая связь между применением МГТ и аденокарциномой шейки матки остается неясной. Недавно в ретроспективном регистрационном исследовании, проведенном в Финляндии среди женщин в постменопаузе (n = 243 857), которые в течение 5 лет принимали МГТ, было выявлено, что частота предраковых поражений шейки матки у всех пользователей ЕРТ не отличалась от таковой у фоновой популяции, но риск развития плоскоклеточной карциномы снижался (SIR: 0,41; 0,28–0,58), а аденокарциномы увеличился (1,31; 1,01–1,67). Когда использование ЕРТ превышало 5 лет, риск развития плоскоклеточной карциномы показал

тенденцию к дальнейшему снижению 0,34 (95% ДИ: 0,16–0,65), а риск развития аденокарциномы показал тенденцию к увеличению 1,83 (95% ДИ: 1,24–2,59) [26].

Ключевые положения

В рандомизированных контролируемых исследованиях WHI и в исследовании HERS не было увеличения риска рака шейки матки при применении МГТ. Долгосрочные когортные исследования не выявили повышения риска рака шейки матки при применении МГТ [23, 25].

Эндометриоз после менопаузы [30]

При полном истощении овариального резерва у женщин в постменопаузе возникновение или прогрессирование постменопаузальных поражений эндометриоза может быть связано с экстраовариальной секрецией эстрогена и жировой тканью, которая становится основной эстрогенпродуцирующей тканью после менопаузы. Женщинам в постменопаузе с симптомным эндометриозом необходимо хирургическое лечение из-за риска развития злокачественных новообразований.

Исследования, опубликованные R. Matorras и L. Fedele, являются единственными рандомизированными исследованиями, опубликованными по теме МГТ у женщин с эндометриозом. Результаты этих двух исследований были впоследствии обобщены в Кохрановском обзоре, в котором авторы пришли к выводу, что МГТ может увеличить риск симптомов эндометриоза и рецидив заболевания после хирургически вызванной менопаузы. Однако текущих данных недостаточно для обоснования отказа от назначения МГТ для купирования симптомов у женщин с хирургической менопаузой.

В настоящее время недостаточно данных для подтверждения вывода об оптимальной МГТ для женщин с эндометриозом. Вопрос злокачественной трансформации эндометриоза в ответ на МГТ у женщин с эндометриозом в анамнезе остается без ответа и требует долгосрочного исследования для оценки риска неблагоприятного исхода [30].

Рак молочной железы

В исследовании *in vitro* было показано, что влияние на культуру клеток рака молочной железы зависит от вида гестагена. Было продемонстрировано, что комбинации эстроген + медроксипрогестерон, эстроген + диеногест оказывают пролиферативное действие, в то время как комбинация эстраген + дигидродигестерон (основной метаболит дигестерона) и тиболон индуцируют апоптоз, то есть потенциально могут оказывать профилаксирующее действие на рак молочной железы. Комбинация эстроген + прогестерон не оказывала действие как на пролиферацию, так и на апоптоз [42].

В крупном европейском наблюдательном исследовании сделали вывод, что дигестерон или микронизированный прогестерон, применяемые совместно с пероральным или трансдермальным эстрадиолом, могут быть связаны с лучшим профилем безопасности в отношении рака молочной железы, чем синтетические прогестагены [43].

В регистрационном исследовании, проведенном в Финляндии, сообщалось об отсутствии повышения риска при применении дигестерона после по меньшей мере 5 лет терапии по сравнению с синтетическими прогестагенами, применение которых было связано с небольшим повышением риска [44].

Большое проспективное когортное французское исследование показало, что при использовании микронизированного прогестерона и дигестерона в составе комбинированной МГТ риск рака молочной железы не повышается. При использовании других прогестагенов отмечено повышение риска рака [43].

В исследовании, где проводился анализ «случай — контроль», на данных базы общей врачебной практики Великобритании (n = 69 412) было продемонстрировано, что применение комбинации эстрадиол + дигестерон в течение нескольких месяцев или лет не связано с увеличением риска рака молочной железы по сравнению с отсутствием МГТ и риск значительно ниже по сравнению с использованием других видов МГТ (RR: 0,76; 95% CI: 0,56–1,05) [45].

Ключевые положения IMS 2016

- Риск рака молочной железы у женщин старше 50 лет, получающих МГТ, представляет собой сложную проблему.
- Повышение риска рака молочной железы связано главным образом с добавлением синтетического прогестагена к эстрогенной терапии (непрерывный комбинированный режим ККЭ + МПА) и зависит от ее длительности [В].
- Риск может быть ниже при применении микронизированного прогестерона или дидрогестерона, чем при использовании синтетических гестагенов [С].
- Риск рака молочной железы, связанный с проведением МГТ, велик и неуклонно снижается после ее прекращения [В].
- До назначения МГТ следует оценить риск рака молочной железы [D].
- Возможно увеличенный риск рака молочной железы, связанный с МГТ, может быть частично уменьшен путем отбора женщин с исходно более низким индивидуальным риском, включая низкую плотность молочных желез, а также путем образования по вопросам превентивных мер, направленных на коррекцию образа жизни (снижение массы тела, приема алкоголя и увеличение физической активности) [D].
- У женщин, принимающих МГТ, в случае высокой плотности молочных желез следует проводить ежегодную маммографию [D].

Заключение

Риск возникновения гиперплазии с прогрессированием в рак эндометрия увеличивается только у женщин с интактной маткой, использующих монотерапию эстрогенами в течение длительного времени. С целью снижения риска развития гиперплазии эндометрия женщинам с интактной маткой рекомендуется назначение комбинированного режима МГТ (эстроген + прогестоген). При этом использование микронизированного прогестерона с этой целью менее предпочтительно, так как он продемонстрировал недостаточную защиту эндометрия даже при

непрерывном режиме применения. Тот факт, что низкие дозы эстрогенов связаны с увеличением риска развития гиперплазии эндометрия по сравнению с плацебо при длительности приема в течение одного года, не подтвержден крупными рандомизированными исследованиями. Есть весомые причины для использования низких доз гормонов с целью облегчения симптомов МС [5, 6]. Во-первых, женщинам, возможно, потребуется принимать МГТ в течение длительного времени, так как средняя продолжительность симптомов менопаузального синдрома в настоящее время считается 4–5 лет [4]. Во-вторых, существует вероятность, что длительное использование комбинированного режима МГТ (эстроген + прогестаген) несколько повышает риск развития рака молочной железы. Однако нужно учитывать влияние на повышение риска рака молочной железы в зависимости от гестагенового компонента. По ряду исследований приоритетнее использование комбинации эстрадиол + прогестерон или эстродиол + дидрогестерон в силу более низкого риска и, возможно, потенциального профилактирующего действия. При этом риск развития рака эндометрия, яичников и шейки матки был ниже при применении связки эстроген + дидрогестерон по сравнению с другими препаратами МГТ [45]. При этом важным является использование комбинации самой низкой возможной дозы эстрогена и прогестагена. В этой ситуации данный обзор поможет врачам назначать низкодозированные препараты МГТ не только для купирования симптомов МС [5]. Влияние трансдермальной и внутриматочной доставки гормонов на риск развития опухолевых новообразований в органах репродуктивной системы требует дальнейшего изучения.

Менопаузальные симптомы часто встречаются в более раннем возрасте у женщин с онкологическими заболеваниями и могут быть более тяжелыми, чем при естественной менопаузе; они могут быть самыми стойкими и тревожными последствиями рака. Системная менопаузальная гормональная терапия является наиболее эффективным методом лечения симптомов менопаузы, но она не подходит для всех пациентов после рака — там, где это неприемлемо, доступны альтернативные эффективные негормональные методы лечения. Эффективные фармакологические средства, доступные для лечения вазомоторных симптомов, включают селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, клонидин и габапентин. Все больше появляется доказательств, подтверждающих когнитивную поведенческую терапию для лечения вазомоторных симптомов, в самопомощи или в группах. Вагинальную атрофию можно лечить вагинальным (местным) эстрогеном с минимальной системной абсорбцией; вагинальные смазки могут помочь при влагалищной сухости и диспареунии, с некоторыми доказательствами, свидетельствующими о том, что продукты на основе силикона могут быть более эффективными, чем на водной основе. Метаболизм костной ткани может нарушиться у женщин в постменопаузе с раком или у лиц, перенесших рак, особенно у женщин с менопаузой, связанной с лечением, или у женщин, получающих антиэстрогенную терапию, что требует лечения не только симптомов менопаузы, но и назначения антирезорбтивных средств. Врачам следует обсуждать с пациентами проблемы, возникающие после лечения рака, и рассматривать возможные варианты их коррекции [27].

узальная гормональная терапия является наиболее эффективным методом лечения симптомов менопаузы, но она не подходит для всех пациентов после рака — там, где это неприемлемо, доступны альтернативные эффективные негормональные методы лечения. Эффективные фармакологические средства, доступные для лечения вазомоторных симптомов, включают селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, клонидин и габапентин. Все больше появляется доказательств, подтверждающих когнитивную поведенческую терапию для лечения вазомоторных симптомов, в самопомощи или в группах. Вагинальную атрофию можно лечить вагинальным (местным) эстрогеном с минимальной системной абсорбцией; вагинальные смазки могут помочь при влагалищной сухости и диспареунии, с некоторыми доказательствами, свидетельствующими о том, что продукты на основе силикона могут быть более эффективными, чем на водной основе. Метаболизм костной ткани может нарушиться у женщин в постменопаузе с раком или у лиц, перенесших рак, особенно у женщин с менопаузой, связанной с лечением, или у женщин, получающих антиэстрогенную терапию, что требует лечения не только симптомов менопаузы, но и назначения антирезорбтивных средств. Врачам следует обсуждать с пациентами проблемы, возникающие после лечения рака, и рассматривать возможные варианты их коррекции [27].

Список литературы

1. Furness S., Roberts H., Marjoribanks J., Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst. Rev. Art. 2012*; 8DOI: dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000402.pub4.
2. Roberts, H., Hickey, M., Lethaby, A. A. *Cochrane review summary. Maturitas. 2014*; 77: 4–6.
3. Soules, M.R., Sherman, S., Parrott, E. *Executive summary: Stages of Reproductive Ageing Workshop (STRAW). Fertil Steril. 2001*; 76: 874–878.
4. Writing Group for the PEPi trial. *Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women.*

- The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *J Am Med Assoc.* 1996; 275: 370–375.
5. Politi M.C., Schleinitz M.D., Col, N.F. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen Inter Med.* 2008; 23: 1507–1513.
 6. Peeyananjarassri K., Baber R. Effects of low-dose hormone therapy on menopausal symptoms, bone mineral density, endometrium, and the cardiovascular system: a review of randomised clinical trials. *Climacteric.* 2005; 8: 13–23.
 7. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet.* 2015; Feb 12. Epub ahead of print.
 8. Beral V., Reeves G., Green J., Bull D. for the Million Women Study Collaborators. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2007; 369: 1703–10.
 9. The 2012 Hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause.* 2012 Mar; 19 (3): 257–71.
 10. IMS recommendations. Panay N., Hamoda H., Arya R., Savvas M. *Menopause Int.* 2013; 19 (2), 59–68.
 11. Davis S.R., Baber R.J. *Nature Reviews, Endocrinology*; 2015 advanced on line publication.
 12. de Villiers T.J., A. Pines, N. Panay, M. Gambacciani, D.F. Archer, R.J. Baber, S.R. Davis, A.A. Gompel, V.W. Henderson, R. Langer, R.A. Lobo, G. Plu-Bureau, D.W. Sturdee. Update 2013 IMS recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric.* 2013; 16: 316–337.
 13. de Villiers T.J., Gass M.L.S., Haines C.J., Hall J.E., Lobo R.A., Pierroz D.D., Rees M. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric.* 2013; 16: 203–204.
 14. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста Клинические рекомендации: протоколы. Под ред. Сухих Г.Т., Сметник В.П. М., 2015, 49 с.
 15. International Agency for Research on Cancer. Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2007; 91: 1–528.
 16. Burchell A.N., Winer R.L., de Sanjose S., Franco E.L. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine.* 2006; 24: 52–61.
 17. Yasmeen S., Romano P.S., Pettinger M., Johnson S.R., Hubbell F.A., Lane D.S., Hendrix S.L. Incidence of Cervical cytological abnormalities with aging in the women's health initiative. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 410–9.
 18. Parazzini F., La Vecchia C., Negri E., Franceschi S., Moroni S., Chatenoud L., Bolis G. Case-control study of oestrogen replacement therapy and risk of cervical cancer. *BMJ* 1997; 315: 85–8.
 19. Smith E.M., Levy B.T., Rittchie J.M., Jia J., Wang D., Haugen T.H., Turek L.P. Is use of hormone replacement therapy associated with increased detection of human papillomavirus and potential risk of HPV-related genital cancers? *European Journal of Cancer Prevention* 2002; 11: 295–305.
 20. Sawaya G.F., Grady D., Kerlikwske K., La Valleur J., Barnabei V.M., Bass K., Snyder T.E., Picar J.H., Agarwal S.K., Mandelblatt J. The positive predictive value of cervical smears in previously screened postmenopausal women: The heart and estrogen/progestagen replacement study (HERS). *Ann Intern Med* 2000; 133: 942–50.
 21. Lacey J.V. Jr, Brinton L.A., Barnes W.A., Gravitt P.E., Greenberg M.D., Hadjimichael O.C., McGowan L., Mortel R., Schwartz P.E., Kurman R.J., Hildesheim A. Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 129–54.
 22. Dahlstrom L.A., Ylitalo N., Sundstrom K., Palmgren J., Ploner A., Eloranta S., Sanjeevi C.B., Andersson S., Rohan T., Dillner J., Adami H-O., Sparen P. Prospective study of human papillomavirus and risk of cervical adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2010; 127: 1923–30.
 23. Baber R.J., Panay N., Fenton A., de Villiers T.J., Davis S.R., Pines A., Gompel A.A. Рекомендации IMS 2016 г. по здоровью женщин зрелого возраста и менопаузальной гормональной терапии. *Climacteric.* 2016; 19: 2, 109–150.
 24. www.cancerresearch.org/cancer-info/cervix/incidence [section reviewed 11/06/2014].
 25. Marsden J., Sturdee D. Cancer issues. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009; 23: 87–107.
 26. Jaakkola S., Pukkala E., Lyytinen H.K., Ylikorkala O. Postmenopausal estradiol-progestin therapy and risk for uterine cervical cancer. *Int J Cancer.* 2012; 131: E537–43.
 27. Marino JL, McNamara HC, Hickey M. Managing menopausal symptoms after cancer: an evidence-based approach for primary care. *Med J Aust* 2018; 208: 127–32.
 28. Menopause Update, *Endocr Pract.* 2017; 23 (No. 7) 875.
 29. Menopause: The Journal of The North American Menopause Society. 2017. Vol. 24, No. 7, pp. 728–753.
 30. Streuli I., Gaitzsch H., Wenger J-M., Petignat P. Endometriosis after menopause: physiopathology and management of an uncommon condition *Climacteric.* 2017, vol. 20; 2: 138–143.
 31. Jaakkola S, Lyytinen HK, Dyba T, Ylikorkala O, Pukkala E. Endometrial cancer associated with various forms of postmenopausal hormone therapy: a case-control study. *International Journal of Cancer* 2011; 128: 1644–51.
 32. Jaakkola S, Lyytinen HK, Pukkala E, Ylikorkala O. Use of estradiol-progestin therapy associates with increased risk for uterine sarcomas. *Gynecologic Oncology* 2011; 122: 260–3.
 33. Archer DF, Hendrix S, Ferenczy A, Gallagher JC, Rymer J, Skouby SO, den Hollander W, Stathopoulos V, Helmond FA, for the THE-BES study group. Tibolone histology of the endometrium and breast endpoints study: design of the trial and endometrial histology at baseline in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2007; 4: 866–78.
 34. Ettinger B, Kenemans P, Johnson SR, Mol-Arts M, Van Os S, Seifert W, Verweij PJ, Cummings SR. Endometrial effects of tibolone in elderly, osteoporotic women. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 653–9.
 35. Langer RD, Landgren BM, Rymer J, Helmond FA. Effects of tibolone and continuous combined conjugated equine estrogen/mexoxy progesterone acetate on the endometrium and vaginal bleeding: results of the OPAL study. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1320–7.
 36. Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study C. Endometrial cancer and hormone replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2005; 365: 1543–51.
 37. Allen N., Tsilidis K., Key T., et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am. J. Epidemiol.* 2010; 172: 1394–403.
 38. Allen N., Tsilidis K., Key T., et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am. J. Epidemiol.* 2010; 172: 1394–403.
 39. Gompel A. Progesterone, progestins and the endometrium in perimenopause and inmenopausal hormone therapy. *Climacteric.* 2018 Aug.; 21 (4): 321–325.
 40. Shim S.H., Lee S.J., Kim S.N. (2014) Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. *Eur. J. Cancer* 50 (9): 1628–1637.
 41. Deli T., Orosz M., Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors — Review of the Literature. *Pathol. Oncol. Res.* 2019. Jan 8.
 42. Franke H.R., Vermes I. Differential effects of progestogens on breast cancer cell lines. *Maturitas.* 2003. Dec. 10; 46 Suppl. 1: S55–8.
 43. Fournier A. et al. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008; 107: 103–11
 44. Lyytinen H., Pukkala E., Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet. Gynecol.* 2009; 113: 65–73
 45. Schneider C., Jick S.S., Meier C.R. Risk of gynecological cancers in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric.* 2009 Dec; 12 (6): 514–24.
 46. Christine E, Lokkegaard L, Steinarud Morch L. Tibolone and risk of gynecological hormone sensitive cancer. *Int. J. Cancer.* 2018; 142, 2435–2440.

Для цитирования. Зайдинова Я.З. Менопаузальная гормонотерапия и онкологические риски органов репродуктивной системы. Обзор литературы // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 1. — 1 (376). — С. 42–50.



Линейка препаратов Фемостон®: применение в различные периоды климактерия ³⁻⁷

ПОКАЗАНИЯ: Климактерические симптомы ● Профилактика менопаузального остеопороза ^{***}

НАЧАЛО ТЕРАПИИ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

1. СТАРТ

Фемостон® 1

(Как правило, последовательный режим лечения следует начинать с 1/10)

Пациентки с естественной менопаузой

Фемостон® 2

Пациентки с ранней менопаузой, хирургической менопаузой или тяжелыми климактерическими симптомами

2. ЧЕРЕЗ 1-3 ГОДА

Фемостон® КОНТИ

Общая длительность терапии 6–8 лет, максимально до возраста не старше 60 лет

3. ЧЕРЕЗ 3-5 ЛЕТ

Фемостон® МИНИ

Опыт применения у женщин >65 лет ограничен ^{5,6}

НАЧАЛО ТЕРАПИИ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

1. СТАРТ

Фемостон® КОНТИ

До возраста не старше 60 лет

2. ЧЕРЕЗ 3-5 ЛЕТ

Фемостон® МИНИ

Опыт применения у женщин >65 лет ограничен ^{5,6}



Вопрос о прекращении терапии остается на усмотрение врача и пациентки, с учетом взвешенных рисков. На протяжении всего периода лечения необходимо ежегодное обследование! ⁷



