

*В. М. Нечушкина, К. Ю. Морхов, В. В. Кузнецов*  
**ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ  
 ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ**  
*НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

Представлен обзор литературы по актуальной проблеме заместительной гормонотерапии у больных, получавших лечение по поводу рака тела и шейки матки, маточной трубы, яичников, вульвы. Наиболее дискуссионным является назначение заместительной гормонотерапии большим раком тела матки, поскольку эта опухоль является гормонально-зависимой. Четких рекомендаций по проведению заместительной гормонотерапии при раке тела матки пока нет. Можно сказать, что она не противопоказана и может применяться у больных при наличии симптомов гипоэстрогении и неэффективности других методов лечения. Эстрогены противопоказаны больным эндометриальной стромальной саркомой матки низкой степени злокачественности. При остальных злокачественных опухолях женских половых органов заместительная гормонотерапия может проводиться по тем же показаниям, теми же препаратами и в тех же дозах, что и женщинам без онкологической патологии.

**Ключевые слова:** заместительная гормонотерапия, эстрогены, рак тела матки, рак шейки матки, рак яичников, рак маточной трубы, рак вульвы, саркомы матки.

Ежегодно в России десятки тысяч женщин получают лечение по поводу злокачественных опухолей половых органов. Большинство больных находятся в постменопаузе, однако достаточно большой группе женщин противоопухолевое лечение проводят в репродуктивном возрасте.

В 2004 г. в России выявлено 16 707 больных раком тела матки, 12 727 больных раком шейки матки и 12 082 больных злокачественными опухолями яичников. Прирост заболеваемости с 1999 по 2004 г. составил для рака тела матки 15,1%, для рака шейки матки — 4,3%, для злокачественных опухолей яичников — 5,6%, причем за счет увеличения риска заболеть — 12,8; 2,9 и 3,7% соответственно [1].

По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), в 2002 г. в России в возрасте до 45 лет было около 5,5% больных раком тела матки, 30% больных раком шейки матки и 17,7% больных злокачественными опухолями яичников. При сохранении нынешней динамики заболеваемости, рождаемости и смертности к 2020 г. число больных раком тела матки в возрасте до 45 лет увеличится на 37%, число больных раком шейки матки снизится на 10%, а число больных раком яичников практически не изменится [13].

Искусственная менопауза может возникать после хирургического вмешательства, химио- или лучевой терапии. Она проявляется тяжелыми симптомами дефицита эстрогенов, как правило, более выраженными, чем при естественном затухании функции яичников, и значительно ухудшающими качество жизни больных.

Особенно тяжелы последствия преждевременной менопаузы, наступившей до 40 лет. У женщин, излеченных от злокачественных опухолей женских половых органов, в долгосрочной перспективе развиваются такие опасные проявления длительной гипоэстрогении, как остеопороз, переломы костей и сердечно-сосудистые заболевания.

Большинству женщин заместительную гормонотерапию эстрогенами (ЗГТ) назначают для устранения симптомов дефицита эстрогенов: приливов, урогенитальных расстройств, нарушений сна и т. д. Многие женщины продолжают принимать гормональные препараты, поскольку в ранних исследованиях было показано, что ЗГТ в постменопаузе снижает риск остеопороза, переломов костей, сердечно-сосудистых и некоторых других заболеваний. Однако результаты крупных рандомизированных исследований, проведенных в последние годы, изменили отношение к ЗГТ в постменопаузе в целом. Они подтвердили, что ЗГТ повышает плотность костной ткани, предупреждает остеопороз и переломы костей и в некоторой степени снижает риск колоректального рака, но она не только не снижает, но может даже повышать риск ишемической болезни сердца, особенно у пожилых женщин. Кроме того, ЗГТ повышает риск рака молочной железы (длительный прием), тромбоза глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболии легочной артерии, инсульта и холецистита [39]. В 2002 г. опубликованы результаты одного из исследований ЗГТ, проведенного в рамках программы «Здоровье женщин» Национального института здоровья США [33]. В нем приняли участие 16 608 женщин в постменопаузе, которым не выполняли экстирпацию матки в анамнезе. Авторы пришли к выводу, что не следует начинать или продолжать ЗГТ с целью профилактики перечислен-

ной выше хронической экстрагенитальной патологии, в частности остеопороза.

Как влияют отдельные гормональные препараты, их дозы и длительность назначения на результаты ЗГТ, пока не известно. Понятно, что нельзя экстраполировать данные исследований, в которых применялись преимущественно конъюгированные эстрогены и медроксипрогестерон, на все препараты для ЗГТ, присутствующие сейчас на рынке. Они могут характеризоваться как более, так и менее выраженным влиянием на риск тех или иных заболеваний.

Все сказанное выше привело к тому, что многие медицинские научные общества изменили свои рекомендации по ЗГТ. Так, Американская специальная комиссия по профилактике в 2002 г. высказалась против широкого применения ЗГТ для профилактики хронической экстрагенитальной патологии, поскольку есть доказательства того, что она неэффективна или ее неблагоприятные последствия превышают благоприятные [39]. Американская коллегия акушеров и гинекологов и Американская кардиологическая ассоциация считают нецелесообразным проведение ЗГТ в постменопаузе с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [2; 39]. Североамериканское общество по проблемам менопаузы указывает, что применение ЗГТ с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний следует проводить по показаниям [37]. Американская коллегия акушеров и гинекологов и Североамериканское общество по проблемам менопаузы рекомендуют с осторожностью проводить ЗГТ для профилактики остеопороза и активнее использовать другие методы коррекции плотности костной ткани. К таковым относится, например, лечение бифосфонатами. Обе организации считают возможным проведение ЗГТ для устранения проявлений гипоэстрогении, однако рекомендуют с осторожностью подходить к длительному назначению препаратов, содержащих эстрогены или эстрогены и прогестагены.

Решать вопрос о назначении ЗГТ следует индивидуально с учетом соотношения пользы и риска. Это решение должно приниматься совместно врачом и женщиной после обсуждения всех преимуществ и недостатков этого лечения. Назначать препараты следует кратковременно в индивидуально подобранной наименьшей эффективной дозе. При этом следует иметь в виду, что научных доказательств эффективности препаратов, представляющих собой альтернативу ЗГТ, нет [32].

В этой связи следует сказать несколько слов о возможности сохранения яичников во время экстирпации матки по поводу доброкачественной патологии. В нашей стране двустороннюю овариэктомию выполняют практически всем больным старше 45 лет даже в отсутствие патологии яичников. Между тем, по данным W. H. Parker и соавт. (2005), если риск рака яичников не повышен, то сохранять яичники целесообразно по крайней мере до 65 лет [28]. Двусторонняя овариэктомиа, выполненная в

возрасте до 55 лет, дает прирост смертности в возрасте до 80 лет на 8,6%, выполненная в возрасте до 59 лет — на 3,9%. Постоянное, хотя и снижающееся преимущество сохранения яичников прослеживается до возраста 75 лет, в котором прирост смертности при двусторонней овариэктомии не превышает 1%. Прирост смертности, по данным авторов, происходит в первую очередь за счет ишемической болезни сердца. Сохранение яичников у женщин в пре- и постменопаузе, которых оперируют по поводу доброкачественной патологии, является предметом обсуждения, а соответствующие клинические рекомендации требуют проведения рандомизированных исследований. Однако аргументы многих авторов о том, что смертность пожилых женщин от сердечно-сосудистых заболеваний и переломов костей несоизмеримо выше смертности от рака яичников, заставляют задуматься.

При лечении гинекологической патологии в молодом возрасте следует всегда стремиться к сохранению яичников, поскольку, несмотря на то что ЗГТ устраняет вазомоторные проявления дефицита эстрогенов, ее предполагаемая эффективность, по-видимому, преувеличена. Экзогенные эстрогены не позволяют полностью нормализовать состояние женщины и сделать его сравнимым с пременопаузальным [25].

ЗГТ после лечения злокачественных опухолей женских половых органов остается предметом острых дискуссий. Многие специалисты высказываются против ее проведения независимо от стадии заболевания, гормональной зависимости и гистологического типа опухоли.

Следует сразу оговориться, что авторы данной работы не преследовали цель дать точные рекомендации по проведению ЗГТ у онкогинекологических больных. Основной вопрос, на который мы попытались ответить: можно или нельзя назначать ЗГТ после лечения злокачественных опухолей женских половых органов. Если этот вопрос решается положительно, то ЗГТ проводят по тем же показаниям, теми же препаратами и в тех же дозах, что и здоровым женщинам.

## РАК ТЕЛА МАТКИ

Наиболее дискуссионным является назначение ЗГТ больным раком тела матки, поскольку эта опухоль является гормонально-зависимой. Основной проблемой считается то, что назначение эстрогенов может стимулировать рост микрометастазов. Между тем, по данным нескольких ретроспективных исследований [8; 11; 21], ЗГТ после лечения рака тела матки не повышает риск прогрессирования. В работе W. T. Creasman и соавт. эстрогены получали 47 из 220 больных [11]. Риск прогрессирования у получавших и не получавших ЗГТ был одинаков. Более того, в группе получавших ЗГТ отмечена тенденция к увеличению безрецидивного периода.

В исследовании R. Lee и соавт. включены 144 больные раком тела матки I стадии [21]. Сорока четырем больным, у которых была определена морфологическая

(хирургическая) стадия заболевания, назначали ЗГТ. Медиана продолжительности лечения составила 64 мес. Получавшие ЗГТ имели низкий риск прогрессирования: высоко- и умереннодифференцированные опухоли с инвазией менее половины толщины миометрия, без метастазов в лимфатических узлах и других органах. У этих больных не было отмечено ни одного случая прогрессирования рака тела матки.

В более позднем исследовании, проведенном J. Chapman и соавт., ЗГТ получали 62 из 123 больных раком тела матки [8]. В группе получавших ЗГТ статистически достоверно чаще встречались опухоли ранних стадий с меньшей глубиной инвазии миометрия. Группы не различались по частоте рецидивов, летальных исходов и безрецидивной выживаемости.

Недостатками всех этих исследований были их ретроспективный характер и включение больных с благоприятным прогнозом, без метастазов в лимфатических узлах.

В 2001 г. были опубликованы результаты исследования, проведенного K. A. Suriano и соавт. [36]. В него были включены 249 больных раком тела матки I—III стадий, получавших лечение с 1984 по 1998 г. ЗГТ получали 130 больных, 49% принимали эстрогены в комбинации с прогестагенами. Среди больных были выявлены 75 пар со сходными характеристиками для исследования «случай—контроль». У 57% больных ЗГТ начали в течение 6 мес после операции. Частота прогрессирования в группе получавших ЗГТ составила 1%, в группе не получавших — 14%. Безрецидивный период в группе получавших ЗГТ был статистически достоверно дольше.

Известно, что женщинам, у которых удалена матка, можно назначать эстрогены без прогестагенов. Защитное влияние прогестагенов на молочные железы сомнительно. Более того, в последнее время появились данные о том, что комбинированные препараты для ЗГТ повышают риск рака молочной железы и его прогрессирования в большей степени, чем эстрогены [9; 40].

Необходимость назначения комбинации эстрогенов и прогестагенов больным раком тела матки не изучена. В перечисленных исследованиях комбинированные препараты получала примерно половина больных, однако низкая частота прогрессирования не позволила проанализировать эффективность прогестагенов. С одной стороны, они нивелируют стимулирующий эффект эстрогенов на нормальный и гиперпластический эндометрий, с другой — адьювантная гормонотерапия при раке тела матки неэффективна.

Следует иметь в виду и то, что на результаты перечисленных исследований могла повлиять систематическая ошибка, связанная с отбором, поскольку ЗГТ с большей вероятностью назначали женщинам с низким риском прогрессирования.

В 2006 г. опубликованы результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования, проведенного Онкогинекологической исследо-

вательской группой [4]. В него включены 1236 больных раком тела матки. ЗГТ или плацебо назначали сразу после операции на 3 года. Исследование было начато в 1997 г. и приостановлено в начале 2003 г. из-за трудностей с набором больных, а также после получения негативных результатов изучения ЗГТ в рамках программы «Здоровье женщин» Национального института здоровья США. В это исследование также включали преимущественно больных с благоприятным прогнозом. И хотя заключение о безопасности применения эстрогенов у больных раком тела матки на основании данных этого предварительного прекращенного исследования сделать невозможно, по-казательно, что частота рецидивов в группах получавших и не получавших ЗГТ не различалась (2,3 и 1,9% соответственно).

Не решен вопрос и о том, когда начинать ЗГТ при раке тела матки. Поскольку прогрессирование рака тела матки в большинстве случаев наблюдается в течение 2 лет после лечения, некоторые авторы предлагают назначать эстрогены не ранее чем через 2 года [22]. Однако во всех перечисленных ранее исследованиях больные начинали получать ЗГТ гораздо раньше. В недавнем исследовании «случай—контроль» ее назначали через 4—8 нед после операции и продолжали в среднем в течение 49 мес [3]. Несмотря на это, ни одно из исследований не выявило повышения частоты прогрессирования рака тела матки или смерти от него. Кроме того, в свете изменившихся рекомендаций по проведению ЗГТ назначение эстрогенов целесообразно в первую очередь для устранения ранних проявлений гипоестрогении, через 2 года это во многом теряет смысл.

При сомнениях по поводу назначения эстрогенов больным раком тела матки можно назначить медроксипрогестерон. В дозах 10 мг/сут внутрь или 150 мг в/м каждые 3 мес он эффективно устраняет приливы у многих больных [23; 32].

Таким образом, четких рекомендаций по проведению ЗГТ при раке тела матки пока нет. Можно сказать, что она не противопоказана и может применяться у больных при наличии симптомов гипоестрогении и неэффективности других методов лечения (седативных средств, медроксипрогестерона).

## РАК ЯИЧНИКОВ

Рак яичников — основная причина смерти больных злокачественными опухолями женских половых органов. У большинства больных диагностируют III—IV стадии заболевания, характеризующиеся неблагоприятным прогнозом. Долгосрочная профилактика остеопороза при раке яичников менее значима. На первый план при этой патологии выходит повышение качества жизни больных за счет устранения острых проявлений дефицита эстрогенов: приливов и атрофического вагинита.

Исследования ЗГТ у больных раком яичников немногочисленны. В работе R. A. Eeles и соавт. (1991) 78 боль-

ных раком яичников получали эстрогены и 78 не получали их [14]. ЗГТ начинали через 4 мес после операции. После исключения влияния стадии, степени дифференцировки, гистологического типа и срока рецидива безрецидивная выживаемость и риск смерти от рака яичников в обеих группах оказались одинаковы. Не было выявлено различий безрецидивной и общей выживаемости и в работе, проведенной M. Ursic-Vrscaj и соавт. в 2001 г. [38]. Аналогичные результаты получены F. Guidozzi и A. Daronte (1999) [16]. В их исследовании ЗГТ в течение 4 лет получали 59 больных раком яичников. Основным фактором риска прогрессирования оказалась стадия болезни.

Интересные данные получены S. Mabuchi и соавт. в 2004 г. на клеточных линиях рака яичников человека [24]. По их данным, экзогенные эстрогены подавляют апоптоз, вызванный паклитакселом, за счет фосфорилирования киназы Akt-ASK1. Авторы пришли к заключению, что применение эстрогенов может снижать эффективность паклитаксела при раке яичников.

Таким образом, в настоящее время нет ни экспериментальных, ни клинических данных, указывающих на то, что ЗГТ стимулирует прогрессирование рака яичников и что рецепторы эстрогенов играют роль в патогенезе этого заболевания. На данный момент нет убедительных аргументов против применения эстрогенов при раке яичников независимо от стадии. Единственное наблюдение снижения эффективности паклитаксела на фоне применения эстрогенов получено на клеточных линиях и нуждается в клинической проверке.

### РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Рак шейки матки — самая частая опухоль женских половых органов в репродуктивном возрасте. В целом считается, что ЗГТ не противопоказана больным плоскоклеточным раком шейки матки. До настоящего времени не доказано связи между ЗГТ и возникновением этой опухоли [34]. Кроме того, несмотря на наличие эстрогеновых рецепторов в опухолевой ткани, рак шейки матки считается независимым от гормональной стимуляции [7; 29]. В 1987 г. E. Ploch проанализировал результаты лечения 80 больным раком шейки матки I—II стадии, получавших ЗГТ, и 40 больных, не получавших ее [31]. Не было выявлено отличий в 5-летней общей и безрецидивной выживаемости. Более того, у женщин, получавших эстрогены, реже наблюдались осложнения лучевой терапии.

В репродуктивном возрасте облучение малого таза по поводу рака шейки матки по радикальной программе в суммарной очаговой дозе до 80 Гр далеко не всегда приводит к атрофии эндометрия. В связи с этим при проведении ЗГТ больным раком шейки матки после лучевой терапии эстрогены следует назначать в комбинации с прогестагенами [12].

В последнее время в ряде развитых стран отмечается уменьшение частоты плоскоклеточного рака шейки мат-

ки, обусловленное эффективным скринингом. Оно сопровождается ростом частоты аденокарциномы шейки матки. По некоторым данным, аденокарцинома шейки матки, как и аденокарцинома тела матки, гормонально-зависима, и ЗГТ эстрогенами без прогестагенов повышает риск аденокарциномы шейки матки. В связи с этим некоторые авторы считают, что назначение эстрогенов при аденокарциноме шейки матки противопоказано [22]. Между тем достаточно крупные исследования продемонстрировали возможность проведения ЗГТ при раке тела матки. С учетом этого тактика ЗГТ после лечения аденокарциномы шейки матки должна быть такой же, как при раке тела матки [6].

### РАК ВУЛЬВЫ И ВЛАГАЛИЩА

Данные по применению ЗГТ при раке вульвы и влагалища немногочисленны. Несмотря на наличие рецепторов стероидных гормонов (эстрогенов, прогестерона и андрогенов) в тканях вульвы и влагалища, опухоли обоих органов считаются гормонально независимыми. ЗГТ не повышает риск рака *in situ* и инвазивного рака влагалища и вульвы [7; 29]. Таким образом, на сегодняшний день считается, что женщинам, получавшим лечение по поводу этих злокачественных опухолей, ЗГТ должна назначаться по тем же показаниям, что и остальным.

### РАК МАТОЧНОЙ ТРУБЫ

Редкость рака маточной трубы объясняет отсутствие исследований по возможности ЗГТ после лечения рака маточной трубы. Общность клинической картины и особенностей течения рака маточной трубы и яичников позволяет предположить, что возможности применения эстрогенов при этой патологии аналогичны таковым при раке яичников [22].

### САРКОМЫ МАТКИ

Редкость неэпителиальных опухолей матки и обусловленная этим невозможность проведения крупномасштабных исследований не позволяют дать каких-либо рекомендаций по ЗГТ после их лечения. Отдельные клинические наблюдения указывают на необходимость воздерживаться от назначения эстрогенов у больных эндометриальной стромальной саркомой низкой степени злокачественности [10; 30].

### АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЗГТ

Эстрогены официально применяются для устранения проявлений дефицита эстрогенов уже почти 70 лет [35]. В большинстве исследований по эффективности и безопасности ЗГТ изучали конъюгированные эстрогены, однако в последнее время на рынке появились гормональные препараты других групп, которые могут применяться для ЗГТ.

Тиболон — синтетический стероидный препарат, стимулирующий эстрогеновые, андрогеновые и про-

гестероновые рецепторы, — назначается в Европе для профилактики и лечения проявлений дефицита эстрогенов уже почти 20 лет. Сам по себе тиболон биологически не активен. Его действие обусловлено действием его метаболитов, которые по-разному связываются с рецепторами стероидных гормонов. Тиболон статистически достоверно уменьшает приливы и потливость по ночам и повышает плотность костной ткани в постменопаузе. Этот препарат, возможно, более эффективно, чем эстрогены, устраняет сексуальные нарушения [27]. На клеточной линии рака тела матки, экспрессирующей эстрогеновые и прогестероновые рецепторы, показано, что тиболон ведет себя как медроксипрогестерон [17].

Первоначально предполагалось, что тиболон не влияет на риск рака тела матки либо снижает его. Однако в крупном британском исследовании «Миллион женщин», в котором тиболон получали более 28 000 женщин, показано, что этот препарат повышает риск рака тела матки в большей степени, чем эстрогены. Это действие тиболона более выражено у женщин с нормальным индексом массы тела [5].

В исследовании К. В. Lee и соавт. (2006) тиболон получали 68 больных раком тела матки [19]. Прогрессирование развилось у 4 больных, получавших тиболон, 2 из них умерли, и у 3 больных контрольной группы (в контрольной группе умерли все больные с прогрессированием). Прием тиболона не влиял на общую и безрецидивную выживаемость. На безрецидивную выживаемость не влияла также длительность приема тиболона.

Нет данных и о том, что тиболон ухудшает выживаемость больных раком яичников [20].

Ралоксифен — модулятор эстрогеновых рецепторов, как и бифосфонаты, снижает риск переломов позвонков, менее эффективно, чем бифосфонаты, влияет на плотность костной ткани. Ралоксифен не влияет на вазомоторные симптомы климактерического периода.

В крупном кооперированном исследовании «Изучение результатов применения ралоксифена», в которое включены 7705 женщин, показано, что этот препарат повышает риск тромбозомболических осложнений, но не влияет на риск гиперплазии и рака тела матки [15]. Возможности применения этого препарата у больных, перенесших лечение по поводу злокачественных опухолей женских половых органов, не известны.

В последние годы все больше исследователей подчеркивают, что в постменопаузе женщины испытывают дефицит не только эстрогенов, но и андрогенов, в частности дегидроэпиандростерона. Они указывают, что назначение дегидроэпиандростерона и модуляторов эстрогеновых рецепторов будет более физиологичным и тканеспецифичным вариантом ЗГТ, устраняющим приливы и предупреждающим остеопороз, рак тела матки, молочной железы, яичников и, возможно, болезнь Альцгеймера [18].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Искусственная менопауза после лечения онкогинекологической патологии значительно ухудшает качество жизни больных. Особенно тяжело она протекает у молодых женщин. Вопрос о назначении эстрогенов после лечения злокачественных опухолей женских половых органов до сих пор не решен.

Имеющиеся на сегодня данные позволяют сказать, что ЗГТ не влияет на течение плоскоклеточного рака шейки матки, влагалища и вульвы. Нет данных и о том, что она снижает выживаемость больных раком яичников.

Несколько клинических исследований не продемонстрировали ухудшения прогноза больных раком тела матки. Несмотря на то что окончательное заключение о возможности применения эстрогенов при этой гормонально-зависимой опухоли еще не сделано, эстрогены, по-видимому, могут быть предложены больным с клиническими проявлениями дефицита эстрогенов, не устраняемыми другими средствами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2006. — Т. 17, №3 (прил. 1). — С. 11—132.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for Women's Health Care. — 2nd ed. — Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 2002. — P. 130—133; 171—176; 314—318.
3. Ayhan A., Taskiran C., Simsek S. et al. Does immediate hormone replacement therapy affect the oncologic outcome in endometrial cancer survivors? // Int. J. Gynecol. Cancer. — 2006. — Vol. 16. — P. 805—808.
4. Barakat R. R., Bundy B. N., Spirtos N. M. et al. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study // J. Clin. Oncol. — 2006. — Vol. 24. — P. 587—592.
5. Beral V., Bull D., Reeves G. et al. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study // Lancet. — 2005. — Vol. 365. — P. 1543—1551.
6. Biglia N., Mariani L., Marengo D. et al. Hormonal replacement therapy after gynecological cancer // Gynecol. Geburtsh. Rundsch. — 2006. — Vol. 46. — P. 191—196.
7. Burger C. W., van Leeuwen F. E., Scheele F. et al. Hormone replacement therapy in women treated for gynaecological malignancy // Maturitas. — 1999. — Vol. 32. — P. 69—76.
8. Chapman J., Di Saia P., Osann K. et al. Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1996. — Vol. 175. — P. 1195—2000.
9. Chlebowski R. T., Anderson G. L. Progestins and recurrence in breast cancer survivors (editorial) // J. Natl. Cancer Inst. — 2005. — Vol. 97. — P. 471—472.
10. Chu M. C., Mor G., Lim C. et al. Low-grade endometrial stromal sarcoma: hormonal aspects // Gynecol. Oncol. — 2003. — Vol. 90, N 1. — P. 170—176.
11. Creasman W. T., Henderson D., Hinshaw W. et al. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer // Obstet. Gynecol. — 1986. — Vol. 67. — P. 326—330.
12. De Hullu J. A., Pras E., Hollema H. et al. Presentations of endometrial activity after curative radiotherapy for cervical cancer // Maturitas. — 2005. — Vol. 51, N 2. — P. 172—176.
13. Descriptive Epidemiology Group International Agency for Research on Cancer. Globocan 2002, version 1.0. — Lyon, 2005.
14. Eeles R. A., Tan S., Wiltshaw E. et al. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer // BMJ. — 1991. — Vol. 302. — P. 259—262.

15. Grady D., Ettinger B., Moscarelli E. et al. Safety and adverse effects associated with raloxifene: multiple outcomes of raloxifene evaluation // *Obstet. Gynecol.* — 2004. — Vol. 104, N 4. — P. 837—844.
16. Guidozi F., Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: a randomized controlled trial // *Cancer.* — 1999. — Vol. 86. — P. 1013—1018.
17. Hanifi-Moghaddam P., Sijmons B., Ott M. C. et al. The hormone replacement therapy drug tibolone acts very similar to medroxyprogesterone acetate in an estrogen- and progesterone-responsive endometrial cancer cell line // *J. Mol. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 37, N 3. — P. 405—413.
18. Labrie F. Extragonadal synthesis of sex steroids: intracrinology // *Ann. Endocr. (Paris).* — 2003. — Vol. 64, N 2. — P. 95—107.
19. Lee K. B., Lee J. M., Lee J. K. et al. Endometrial cancer patients and tibolone: a matched case-control study // *Maturitas.* — 2006. — Vol. 55, N 3. — P. 264—269.
20. Lee K. B., Lee J. M., Yoon J. H. et al. The safety of tibolone in epithelial ovarian cancer patients // *Maturitas.* — 2006. — Vol. 55, N 2. — P. 156—161.
21. Lee R., Burke T., Park R. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma // *Gynecol. Oncol.* — 1990. — Vol. 36. — P. 189—191.
22. Levgur M. Estrogen and combined hormone therapy for women after genital malignancies // *J. Reprod. Med.* — 2004. — Vol. 49. — P. 837—848.
23. Lurain J. R. *Uterine Cancer / Novak's Gynecology.* — 12th ed. — Hong Kong: Williams & Wilkins, 1996. — P. 1057—1092.
24. Mabuchi S., Ohmichi M., Kimura A. et al. Estrogen inhibits paclitaxel-induced apoptosis via the phosphorylation of apoptosis signal-regulating kinase 1 in human ovarian cancer cell lines // *Endocrinology.* — 2004. — Vol. 145, N 1. — P. 49—58.
25. Madalinska J. B., van Beurden M., Bleiker E. M. et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24, N 22. — P. 3576—3582.
26. Marsh M. S. Endometrial carcinoma and hormone replacement therapy / Luesley D. M., Lawton F. G., Berchuck A. (eds.) *Uterine cancer.* — New York: Taylor & Francis Group, 2006. — P. 243—254.
27. Modelska K., Cummings S. Tibolone for Postmenopausal Women: Systematic Review of Randomized Trials // *J. Clin. Endocr. Metab.* — 2002. — Vol. 87, N 1. — P. 16—23.
28. Parker W. H., Broder M. S., Liu Z. et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease // *Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 106, N 2. — P. 219—226.
29. Persson I., Weiderpass E., Bergkvist L. et al. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy — Long-term follow-up of a Swedish cohort // *Int. J. Cancer.* — 1996. — Vol. 67. — P. 327—332.
30. Pink D., Linder T., Mrozek A. et al. Harm or benefit of hormonal treatment in metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma: single center experience with 10 cases and review of the literature // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — Vol. 101, N 3. — P. 464—469.
31. Ploch E. Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment // *Gynecol. Oncol.* — 1987. — Vol. 26. — P. 169—177.
32. Rees M. Gynaecological oncology perspective on management of the menopause // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2006. — Vol. 32, N 8. — P. 892—897.
33. Rossouw J. E., Anderson G. L., Prentice R. L. et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial // *JAMA.* — 2002. — Vol. 288, N 3. — P. 321—333.
34. Schindler A. E. Hormone replacement therapy in women after genital cancer // *Maturitas.* — 2002. — Vol. 41 (suppl. 1). — P. 105—111.
35. Stefanick M. L. Estrogens and progestins: background and history, trends in use, and guidelines and regimens approved by the US Food and Drug Administration // *Am. J. Med.* — 2005. — Vol. 118 (suppl. 12B). — P. 64—73.
36. Suriano K. A., Mchale M., McLaren C. E. et al. Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study // *Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 97. — P. 555—560.
37. The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society // *Menopause.* — 2007. — Vol. 14, N 2. — P. 168—182.
38. Ursic-Vrscaj M., Bebar S., Zakelj M. P. Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival // *Menopause.* — 2001. — Vol. 8. — P. 70—75.
39. U. S. Preventive Services Task Force. Postmenopausal hormone replacement therapy for primary prevention of chronic conditions: recommendations and rationale // *Ann. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 137, N 10. — P. 834—839.
40. Von Schoultz E., Rutqvist L. E. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2005. — Vol. 97. — P. 533—535.

Поступила 01.05.2007

V. M. Nechushkina, K. Y. Morkhov, V. V. Kuznetsov  
**HORMONE REPLACEMENT THERAPY AFTER THE TREATMENT OF  
GYNECOLOGICAL MALIGNANCIES**  
*Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow*

The review of the literature is devoted to the hormone replacement therapy after the treatment of endometrial, cervical, fallopian tube, ovarian and vulvar cancer. There are no definitive recommendations on the hormone replacement therapy in endometrial cancer patients. Endometrial cancer is hormone dependent. Therefore hormone replacement therapy after the treatment of this malignancy is the most controversial. It seems to be not contraindicated and can be used in the presence of signs of hypoestrogenemia which is refractory to the other regimens. Estrogens are contraindicated in low-grade stromal sarcoma. In patients with other gynecological malignancies hormone replacement therapy can be used for the same indications, with the same drugs and in the same dosages as for women without malignancies.

**Ключевые слова:** hormone replacement therapy, estrogens, endometrial cancer, cervical cancer, ovarian cancer, fallopian tube cancer, vulvar cancer, uterine sarcoma.