



Содержание см. на ScienceDirect

Maturitas

Главная страница журнала:
www.elsevier.com/locate/maturitas



Официальное заявление Европейского общества по менопаузе и андропаузе (EMAS) и Международного общества по гинекологическому раку (IGCS) о коррекции симптомов менопаузы и профилактики и лечении остеопороза после гинекологического рака



Маргарет Риз (Margaret Rees)^{a,*}, Роберто Ангиоли (Roberto Angioli)^b, Роберт Л. Коулман (Robert L. Coleman)^c, Розалинд Гласспул (Rosalind Glasspool)^d, Франческо Плотти (Francesco Plotti)^b, Томмазо Симончини (Tommaso Simoncini)^e, Коррадо Терранова (Corrado Terranova)^b

^a Больница Джона Рэдклифа, Оксфорд, Великобритания

^b Университетский городок, Римский биомедицинский университет, Италия

^c Онкологический центр М. Д. Андерсона, Хьюстон, Техас, США

^d Битсон-Вест Шотландии, Онкологический центр, Глазго, Великобритания

^e Кафедра клинической и экспериментальной медицины, Пизанский университет, Италия

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Ключевые слова:

Рак
 Гинекологический рак
 Менопауза
 Остеопороз

АННОТАЦИЯ

Введение: По оценкам, во всем мире ежегодно диагностируется около 1,3 миллиона новых случаев гинекологического рака. Для 2018 года прогнозируемые годовые показатели составили 569 847 для рака шейки матки, 382 069 для рака тела матки, 295 414 для рака яичника, 44 235 для рака вульвы и 17 600 для рака влагалища. Лечение включает гистерэктомию с двусторонней сальпингооариэктомией или без нее, лучевую терапию и химиотерапию. Оно может привести к потере функции яичников, а у женщин в возрасте до 45 лет - к ранней менопаузе.

Цель: Цель этого официального заявления заключается в описании индивидуального подхода к лечению, с использованием менопаузальной гормональной терапии или без нее, симптомов менопаузы, а также профилактики и лечения остеопороза у женщин с гинекологическим раком.

Материалы и методы: Обзор литературы и консенсус мнений экспертов

Краткий обзор рекомендаций: Ограниченные данные позволяют предположить, что для женщин с ранней стадией рака эндометрия низкой степени злокачественности можно рассматривать применение системных эстрогенов или локальных эстрогенов для вагинального применения. Однако у пациенток с более поздними стадиями заболевания менопаузальная гормональная терапия может стимулировать рост опухоли, поэтому рекомендуются негормональные методы лечения. Саркомы матки могут быть гормонозависимыми, и поэтому для принятия решения о том, следует ли применять менопаузальную гормональную терапию или же выбрать негормональные стратегии, необходимо провести анализ на эстрогеновые и прогестероновые рецепторы. Имеющиеся ограниченные данные свидетельствуют о том, что менопаузальная гормональная терапия, как системная, так и локальная, по-видимому, не причиняет вреда и не снижает общую выживаемость или безрецидивную выживаемость у женщин с несерозным раком яичника и герминогенными опухолями. При системной и локальной менопаузальной гормональной терапии у женщин с серозными и гранулезоклеточными опухолями необходимо соблюдать осторожность из-за их гормональной зависимости, и в качестве начальной терапии рекомендуются негормональные методы. Нет никаких доказательств наличия противопоказаний к применению системной или локальной менопаузальной гормональной терапии у женщин, больных раком шейки матки, влагалища или вульвы, поскольку эти опухоли считаются не гормонозависимыми.

1. Введение

По оценкам, во всем мире ежегодно диагностируется около 1,3 миллиона новых случаев гинекологического рака. Для 2018 года прогнозируемые годовые показатели составили 569 847 для рака шейки матки, 382 069 для рака тела матки, 295 414 для рака яичника, 44 235 для рака вульвы и 17 600 для рака влагалища [1].

В зависимости от типа и стадии опухоли лечение включает гистерэктомию с двусторонней сальпинго-ооариэктомией или без нее, лучевую терапию и химиотерапию. Такое лечение может привести к потере функции яичников, а у женщин в возрасте до 45 лет - к ранней менопаузе, что увеличивает риск не только остеопороза, но и сердечно-сосудистых заболеваний и снижения когнитивных функций [2,3]. Хирургическая менопауза часто приводит к резкому появлению вазомоторных симптомов, которые могут быть более серьезными, чем после естественной менопаузы [4]. Вазомоторные симптомы могут длиться много лет после естественной или хирургической менопаузы [5-7].

Другие симптомы, например, связанные с вульвовагинальной атрофией, могут оставаться на протяжении всей жизни [8,9]. Лечение симптомов менопаузы у выживших после гинекологического рака зависит от их возраста, типа и стадии опухолевого процесса, а также от использования антиэстрогенов (в случае гормонозависимых опухолей) и сопутствующих заболеваний. Цель этого официального заявления заключается в освещении индивидуального подхода к лечению симптомов менопаузы, а также к профилактике и лечению остеопороза [10].

2. Гормональные и негормональные стратегии лечения

У женщин, которые не являются онкологическими больными, назначение системной эстроген-содержащей менопаузальной гормональной терапии для лечения симптомов менопаузы и остеопороза имеет благоприятный профиль соотношения польза-риск в возрасте до 60 лет или в течение до 10 лет постменопаузы [8,11-14]. Препараты системной менопаузальной гормональной терапии могут вводиться перорально или трансдермально. Женщинам, перенесшим гистерэктомию, назначается монотерапия эстрогенами. Чтобы не допустить повышения риска гиперплазии и рака эндометрия, женщинам с сохранной маткой в схемы лечения к эстрогенам добавляются прогестагены или селективный модулятор эстрогеновых рецепторов базедоксифен [8,15]. Тиболон - синтетическое стероидное соединение, само по себе инертное, но его метаболиты оказывают эстрогенное, прогестагенное и андрогенное действие. Он классифицируется как препарат менопаузальной гормональной терапии [16]. Доступность различных препаратов менопаузальной гормональной терапии в разных странах мира различается.

Женщинам с ранней или преждевременной менопаузой рекомендуется системная эстроген-содер-

жащая менопаузальная гормональная терапия, по меньшей мере, до среднего возраста естественной менопаузы. По отдельным данным, молодым женщинам для облегчения симптомов менопаузы сначала могут потребоваться более высокие дозы эстрогена, чем в более старшем возрасте. [12]. Для некоторых молодых женщин более приемлемой может быть комбинированная оральная контрацепция. Для женщин старшего возраста необходимо рассматривать применение менопаузальной гормональной терапии в очень низких дозах или не эстроген-содержащей терапии. [12]. Симптомы, вызванные вульвовагинальной атрофией, можно лечить с помощью низких доз локальных эстрогенов. Данные о применении оспемифена или прастерона в этом контексте отсутствуют. [17,18].

Во многих исследованиях применения системной менопаузальной гормональной терапии не исследовалась эффективность и безопасность различных схем лечения после гинекологического рака. Несмотря на то, что данные по использованию местных вагинальных эстрогенов после гинекологического рака редки, следует помнить, что при существующих вариантах низких доз, например, вагинального эстрадиола (10 мкг два раза в неделю), системная абсорбция очень низкая, и уровни эстрогенов остаются в постменопаузальном диапазоне [19]. Общая введенная вагинальная доза за год аналогична одной суточной дозе системной пероральной терапии, которая составляет 1 мг.

Женщинам, принимающим антиэстрогенные препараты, такие как ингибиторы ароматазы, применение препаратов на основе эстрогенов противопоказано [20]. Здесь негормональные варианты рекомендуются в качестве начальной терапии. Что касается вазомоторных симптомов, варианты медикаментозного лечения включают селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, клонидин и габапентин. Практикующие врачи должны знать о возможных лекарственных взаимодействиях с препаратами противоопухолевой и адъювантной терапии [см., например, 21 и 22]. Когнитивно-поведенческая терапия также может облегчать симптомы менопаузы [23]. При проблемах, связанных с вульвовагинальной атрофией, доступны различные лубриканты и биоадгезивные увлажняющие средства. Лазерная терапия при вульвовагинальной атрофии - новый метод лечения, необходимы более масштабные долгосрочные исследования для изучения ее эффективности и безопасности, прежде чем можно будет сделать определенные выводы [12].

Основными фармакологическими вариантами профилактики и лечения остеопороза являются бисфосфонаты, деносумаб и паратиреоидный гормон [12]. Поскольку в метаболизме костной ткани ключевую роль играют кальций и витамин D, то, как часть лечения остеопороза, рекомендуется устранение не-

*Автор, отвечающий за переписку.

Адрес электронной почты: margaret.rees@st-hildas.ox.ac.uk (M. Rees).

<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.01.005>

0378-5122/© 2020 Elsevier B.V. Все права защищены.

достатка питательных веществ. [24]. Стратегии должны быть комплексными и включать поддержание нормальной массы тела, диету, физические упражнения и здоровый образ жизни [25,26]. В этом заявлении не рассматриваются растительные добавки и растительные препараты, так как данных по их безопасности и эффективности недостаточно [27]. Кроме того, некоторые препараты могут содержать соединения с эстрогенной активностью или могут взаимодействовать с препаратами противоопухолевой терапии.

3. Варианты лечения, в зависимости от типа опухоли

3.1. Рак эндометрия

Хотя большинство случаев рака эндометрия диагностируются после менопаузы, он может возникать у более молодых женщин, например, у женщин с синдромом Линча, синдромом поликистозных яичников или страдающих ожирением. Большинство злокачественных опухолей эндометрия диагностируется на ранней стадии (I-II стадия согласно классификации Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO)) и поэтому у них хороший общий прогноз с 5-летней выживаемостью более 85%. Лечение обычно включает гистерэктомию и двустороннюю овариэктомию. Исследования менопаузальной гормональной терапии после рака эндометрия ограничены одним рандомизированным исследованием, выполненным у 1236 женщин, включенных в исследование между 1997 и 2003 гг., со средним периодом наблюдения 35,7 месяцев [28] и небольшими наблюдательными ретроспективными когортными исследованиями или исследованиями случай-контроль. [29-35]. Все исследования проводились у женщин с ранней стадией заболевания. В рандомизированном исследовании не указано, какой тип менопаузальной гормональной терапии использовался (монотерапия эстрогеном или эстроген плюс гестаген). В наблюдательных исследованиях задокументировано множество препаратов: системная монотерапия эстрогеном или эстрогенами в сочетании с прогестагеном, путь введения - перорально или трансдермально, а также локальными вагинальными эстрогенами. Отсутствуют исследования у женщин с синдромом Линча, у которых повышен риск других видов рака [36].

В 2018 году в Кокрановском систематическом обзоре пришли к выводу, что для информирования женщин, которые после лечения рака эндометрия рассматривают возможность использования менопаузальной гормональной терапии, недостаточно качественных данных. Однако эти данные не свидетельствуют о нанесении значительного вреда после хирургического лечения заболевания ранней стадии по классификации FIGO [37]. Информация о применении менопаузальной гормональной терапии при раке эндометрия более высокой стадии отсутствует. Группа The National Comprehensive Cancer Network, США, заявляет, что эстроген-терапия - разумно обоснованный вариант для пациенток с низким риском рецидива опухоли, но что терапию следует подбирать индивидуально и подробно обсудить с пациенткой [38]. Кроме того, если проводится адъювантное лечение, то перед менопаузальной гормональной терапией должен пройти период ожидания 6-12 месяцев.

3.1.1. Краткие рекомендации

Таким образом, ограниченные данные позволяют предположить, что для женщин с ранней стадией рака эндометрия низкой степени злокачественности можно рассматривать применение системных или локальных эстрогенов. Однако менопаузальная гормональная терапия может стимулировать рост опухоли у пациенток с более поздними стадиями заболевания или с ранними стадиями заболевания при повышенном риске прогрессии, поэтому в таких случаях рекомендуется негормональное лечение симптомов менопаузы. Кроме того, отсутствуют долгосрочные данные по безопасности менопаузальной гормональной терапии у женщин с синдромом Линча, которые подвержены также повышенному риску других видов рака, лечение которых может привести к преждевременной или ранней менопаузе. Что касается атипичной гиперплазии эндометрия, то, несмотря на недостаточность данных, было бы разумно рассматривать возможность применения менопаузальной гормональной терапии для женщин, перенесших гистерэктомию.

3.2. Саркома матки

Стромальные или мезенхимальные саркомы - это редкие опухоли, на которые приходится менее 5% всех случаев злокачественных опухолей матки. Хотя большинство случаев диагностируется после менопаузы, эти опухоли могут возникать и у молодых женщин. Наиболее распространенными видами являются эндометриальные стромальные саркомы низкой, а также высокой степени злокачественности, недифференцированные саркомы матки и лейомиосаркомы матки [38]. Поскольку эти опухоли могут быть гормонозависимыми, то для принятия решения, следует ли для лечения симптомов менопаузы, а также для профилактики и лечения остеопороза применять менопаузальную гормональную терапию или выбрать негормональные стратегии, необходимо провести тестирование на эстрогеновые и прогестероновые рецепторы.

Стромальные саркомы низкой степени злокачественности могут быть чувствительными к ингибиторам ароматазы или прогестагенам (таким как мегестрола ацетат или медроксипрогестерона ацетат). Возможными вариантами являются аналоги гонадотропин-рилизинг гормона. В рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что прогестагены эффективны в лечении приливов. [39,40]. Данные относительно использования менопаузальной гормональной терапии при не гормонозависимых опухолях отсутствуют. Кроме того, отсутствуют исследования по использованию менопаузальной гормональной терапии при гладкомышечных опухолях с неопределенным злокачественным потенциалом. [41].

3.2.1. Краткие рекомендации

Саркомы матки могут быть гормонозависимыми, и поэтому для принятия решения о том, следует ли применять менопаузальную гормональную терапию или же выбрать негормональные стратегии, необходимо провести тестирование на эстрогеновые и прогестероновые рецепторы. Отсутствуют данные клинических исследований, которые могли бы использоваться для информирования практикующих врачей о женщинах с опухолями, не экспрессирующими рецепторы половых гормонов, или с гладкомышечными опухолями с неопределенным злокачественным потенциалом.

3.3. Рак яичников, маточных труб и брюшины

Различают рак яичников, на его долю приходится 90% случаев, герминогенные опухоли (3%) и опухоль стромы полового тяжа (2%). [42]. Поскольку рак маточных труб, первичный рак брюшины и рак яичников сходны по течению и терапии и имеют одинаковую геномную сигнатуру, все эти три вида рассматриваются вместе.

Рак яичников, рак маточных труб и рак брюшины. Хотя эти виды рака часто возникают после менопаузы, они поражают также значительное число женщин в пременопаузе [43-45].

Рак яичников подразделяют на пять гистотипов: серозный рак высокой степени злокачественности, серозный рак низкой степени злокачественности, эндометриоидная карцинома, светлоклеточный рак и муцинозная карцинома [46,47]. В настоящее время различные гистотипы считаются различными заболеваниями. Хотя серозные опухоли в основном являются опухолями с высокой степенью злокачественности, характеризующимися вовлечением обоих яичников, активным развитием болезни, диагностированием на поздней стадии и низкой выживаемостью, другие подтипы поражают только один яичник. Считается, что серозные опухоли происходят из эпителиальных клеток маточной трубы, как первичные микроскопические повреждения, которые впоследствии мигрируют в яичники и/или на брюшину. Однако считается, что эндометриоидные и светлоклеточные опухоли возникают в эндометрии, а муцинозные опухоли - в яичниках или в переходной зоне между фимбриальным отделом маточной трубы и мезотелием брюшины. Полагают, что одним из факторов риска развития рака яичников является предшествующее использование менопаузальной гормональной терапии, но такая связь, по-видимому, ограничена серозными и эндометриоидными гистотипами [48].

В двух рандомизированных исследованиях, а также проспективных и ретроспективных когортных исследованиях и исследованиях случай-контроль не было показано негативных воздействий менопаузальной гормональной терапии на выживаемость у женщин, получавших лечение по поводу рака яичников [49-55]. В них использовались различные схемы лечения: монотерапия эстрогенами или эстрогенами в сочетании с прогестагенами или тестостероном. В рандомизированном исследовании Guidozzi и Daponte, в котором в течение 48 месяцев наблюдали 130 женщин с инвазивной эпителиальной карциномой яичников, использовали монофазную терапию пероральными конъюгированными эквин-эстрогенами. В нем не проводили различий по подтипам [49]. Авторы сообщали, что в группе менопаузальной гормональной терапии и контрольной группе медиана общей выживаемости составляла соответственно 44 месяца (95% ДИ, 10-112 месяцев) и 34 месяца (95% ДИ, 8-111 месяцев). Различия в продолжительности периода без признаков заболевания ($P = 0,785$) и в общей выживаемости ($P = 0,354$) между двумя этими группами не были статистически значимыми. Eeles et al. [50] исследовали 150 женщин в пременопаузе и постменопаузе, у которых был диагностирован рак яичников (любая стадия по FIGO) за девять или менее месяцев перед включени-

ем в исследование. Они были рандомизированы в две группы: принимающие и не принимающие менопаузальную гормональную терапию в течение 5 лет. Выбор менопаузальной гормональной терапии для отдельных пациенток был прагматичным и определялся в соответствии с предпочтениями врача и рекомендацией, согласно которой женщины в пременопаузе должны получать более высокие дозы, по сравнению с женщинами в перименопаузе/постменопаузе.

Медиана наблюдения за оставшимися в живых пациентам составила 19,1 года: общая и безрецидивная выживаемость в группе менопаузальной гормональной терапии была выше, чем в контрольной группе.

В ретроспективном когортном исследовании у 357 женщин из Регистра рака Manitoba и Информационной сети лекарственных программ было показано, что применение менопаузальной гормональной терапии ($n = 94$) при несерозном раке яичников не оказывало вреда и не снижало уровень общей или безрецидивной выживаемости [55]. Было установлено, что у пользователей менопаузальной гормональной терапии в возрасте до 55 лет безрецидивная выживаемость была более продолжительной, но статистически значимое различие в общей выживаемости для этой возрастной группы отсутствовало. У женщин в возрасте 55 лет и старше не было обнаружено никакой связи между применением менопаузальной гормональной терапии и общей выживаемостью или безрецидивной выживаемостью.

Что касается **эндометриоидной карциномы яичников**, которая потенциально чувствительна к эстрогенам, то менопаузальная гормональная терапия, по-видимому, не вызывала нежелательных явлений. Однако, хотя менопаузальная гормональная терапия, по-видимому, безопасна при заболеваниях на ранней стадии, у женщин с более поздними стадиями, у которых после операции может оставаться потенциально гормонально-активное заболевание, это может быть не так [54,55]. Поскольку четкие доказательства пользы от ингибиторов ароматазы в лечении **светлоклеточных и муцинозных карцином** отсутствуют, заместительная эстроген-терапия - это обоснованный вариант для пациенток с низким риском рецидива опухоли, но решение вопроса о начале такой терапии следует принимать в индивидуальном порядке. Учитывая преимущества поддерживающей терапии летрозолом, анастрозолом, тамоксифеном и лейпролида ацетатом после первичной циторедуктивной хирургии и химиотерапии на основе платины у женщин со II-IV стадией серозного рака яичника или брюшины **низкой степени злокачественности**, в настоящее время при прогрессирующих заболеваниях этих типов не рекомендуются методы лечения на основе эстрогенов [56]. Имеется недостаточно данных, чтобы информировать врачей о ситуации при **серозной карциноме с высокой степенью злокачественности**.

Пограничные опухоли яичников или опухоли с низким злокачественным потенциалом чаще всего поражают более молодых женщин. Гистологические типы включают в себя серозную, муцинозную, эндометриоидную, светлоклеточную и переходноклеточную (или опухоль Бреннера) опухоль [57].

Показатели пятилетней выживаемости превышают 98%. Имеется недостаточно данных о применении менопаузальной гормональной терапии, но было бы разумно рассматривать ее применение для женщин с полностью удаленной пораженной тканью (т.е. без инвазивных имплантов). Как всегда, для женщин, подвергшихся преждевременной менопаузе в результате лечения злокачественного новообразования, должен быть найден баланс между пользой и рисками менопаузальной гормональной терапии.

Мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* связаны с повышенным риском развития инвазивного рака яичников. Поэтому рекомендуется риск-редуцирующая аднексэктомия. Однако она приведет к ранней/преждевременной менопаузе. Данные по менопаузальной гормональной терапии после данного вмешательства немногочисленные, но ее краткосрочное применение представляется безопасным [58]

Герминогенные опухоли яичников обычно поражают девочек и молодых женщин в возрасте от 10 до 30 лет. В большинстве случаев после хирургического вмешательства следует комбинированная химиотерапия препаратами платины, которая может привести к преждевременной недостаточности яичников. Прогноз хороший, а 5-летняя выживаемость превышает 85% [59]. В настоящее время нет доказательств того, что этим молодым женщинам не следует принимать менопаузальную гормональную терапию.

Наиболее распространенными опухолями стро-мы полового тяжа являются **гранулезоклеточные опухоли**. Они секретируют стероидные гормоны и обычно при обследовании выявляют гиперэстрогению, поскольку они секретируют эстрогены и другие гормоны. Их течение может быть вялотекущим, и они могут снова возникать на протяжении до 20 лет после первоначального диагноза. Обычно считается, что не следует использовать эстрогены, так как эти опухоли эстроген-зависимы. Терапия включает ингибиторы ароматазы, лейпролид и тамоксифен [59]. Однако ни одно исследование не продемонстрировало негативного действия менопаузальной гормональной терапии.

3.3.1. Краткие рекомендации

Менопаузальная гормональная терапия, как системная, так и локальная, по-видимому, не наносит вред и не снижает общую или безрецидивную выживаемость у женщин с несерозным раком яичника и герминогенными опухолями, хотя доказательства ограничены.

Схема лечения (эстроген или эстроген в сочетании с прогестагеном) будет зависеть от того, была ли проведена гистерэктомия. Продолжительность терапии будет зависеть от возраста женщины. При системной и локальной менопаузальной гормональной терапии у женщин с серозным раком яичников и гранулезоклеточными опухолями необходимо соблюдать осторожность из-за их гормональной зависимости [60].

3.4. Рак шейки матки, влагалища и вульвы

Учитывая, что ни один из этих видов рака не считается гормонозависимым, нет данных, что применение системной или локальной менопаузальной гормональной терапии противопоказано. Однако эстрогеновые рецепторы часто (39%) экспрессируются в аденокарциномах шейки матки, хотя их экспрессия не корре-

лирует с клинико-патологическими параметрами и не влияет на общую и безрецидивную выживаемость [10,61,62]. В ограниченном количестве доступных исследований отсутствуют значимые различия в частоте рецидивов или выживаемости [63-66], связанные с применением менопаузальной гормональной терапии после лечения плоскоклеточного рака шейки матки. У женщин, которые получали лучевую терапию вместо гистерэктомии по поводу рака шейки матки, для предотвращения стимуляции остаточного эндометрия следует использовать комбинированную терапию эстрогенами с гестагенами [67].

Что касается предыдущего применения менопаузальной гормональной терапии, исследование случай-контроль показало, что экзогенные эстрогены, особенно монотерапия эстрогенами, повышают риск развития аденокарциномы, но не плоскоклеточного рака [68]. В исследовании было включено 124 женщины с аденокарциномой, 139 женщин с плоскоклеточным раком и 307 здоровых женщин с контролем по возрасту, этнической принадлежности и месту жительства. Только 13 женщин с аденокарциномой (10,5%), 7 с плоскоклеточным раком (5%) и 20 в группе контроля (6,5%) использовали гормоны не с целью контрацепции; большинство использовали их краткосрочно в прошлом. Постоянное применение было связано с повышением риска аденокарциномы (ОШ = 2,1, 95% ДИ 0,95-4,6), но не с плоскоклеточным раком (ОШ = 0,85, 95% ДИ 0,34-2,1). Эстрогены, принимаемые без прогестагенов, были связаны с повышением риска аденокарциномы (ОШ = 2,7, 95% ДИ 1,1-6,8). Однако авторы исследования Women's Health Initiative пришли к выводу, что данные рандомизированного исследования, касаемые рака шейки матки, были слишком ограничены, чтобы предположить, что имелась какая-либо связь с использованием эстроген-гестагенной терапии у 8506 женщин по сравнению с 8102 женщинами, принимающими плацебо. [69].

Поскольку женщины, подвергавшиеся воздействию диэтилstilбестрола in utero в 1950–1960-х годах, стареют, проблема безопасности менопаузальной гормональной терапии в этой группе становится все более важной. [70]. Диэтилstilбестрол связан с повышенным риском возникновения светлоклеточных опухолей влагалища и шейки матки. В настоящее время данные по безопасности использования системных или локальных эстрогенов у этих женщин отсутствуют.

3.4.1. Краткие рекомендации

Менопаузальная гормональная терапия не противопоказана, и схема лечения (монотерапия эстрогенами, комбинированная терапия эстрогенами с прогестагенами) зависит от того, была ли проведена гистерэктомия.

4. Заключение

Требуется индивидуальный подход к лечению симптомов менопаузы, а также к профилактике и лечению остеопороза у женщин после гинекологического рака. Необходимо учитывать возраст, тип и стадию опухоли, а также сопутствующую терапию и сопутствующие заболевания. Делать это лучше всего междисциплинарной группе медиков и вспомогательного персонала. Вызывает беспокойство недостаточное количество данных. Следовательно, существует необходимость в рандоми-

зированных исследованиях и анализе данных реестров для обеспечения более надежной доказательной базы для информирования практикующих врачей.

Вклад

Маргарет Риз (Margaret Rees) подготовила первоначальный проект, который перед рассмотрением и одобрением советом EMAS и членами совета IGCS был разослан всем остальным указанным авторам для комментариев и одобрения. Выпуск координировался Маргарет Риз.

Конфликт интересов

Маргарет Риз сообщает о личных гонорарах от «Соджорникс, Инк» (Sojournix, Inc) вне тематики представленной работы.

Роберто Ангиоли (Roberto Angioli) заявляет, что у него нет конфликта интересов.

Роберт Л. Коулман (Robert L. Coleman) сообщает о грантах от NIH, грантах от Gateway Foundation, грантах от VFoundation, во время проведения исследования, грантах и персональных гонорарах от компаний «АстраЗенека» (AstraZeneca), грантах от «Мерк» (Merck), персональных гонорарах от «Тесаро» (Tesarro), персональных гонорарах от «Медивейшн» (Medivation), грантах и персональных гонорарах от «Кловис» (Clovis), и персональных гонорарах от «Гаммаб» (Gamtab), грантах и персональных гонорарах от «Генмаб» (Genmab), грантах и персональных гонорарах от «Рош» (Roche)/«Дженентек» (Genentech), грантах и персональных гонорарах от «Янссен» (Janssen), персональных гонорарах от «Адженус» (Agenus), персональных гонорарах от «Редженерон» (Regeneron), персональных гонорарах от «ОнкоКвест» (OncoQuest) вне тематики представленной работы.

Розалинд Гласспул (Rosalind Glasspool) сообщает о грантах от «Берингер Ингельхайм» (Boehringer Ingelheim), грантах от «Лилли» (Lilly)/«Игнита» (Ignity), персональных гонорарах, нефинансовой поддержке и прочем от «АстраЗенека» (AstraZeneca), персональных гонорарах и прочем от «Тесаро» (Tesarro)/GSK, персональных гонорарах и прочем от «Кловис» (Clovis), персональных гонорарах от «Сотио» (Sotio), персональных гонорарах от «Иммуноджен» (Immunogen), вне тематики представленной работы.

Франческо Плотти (Francesco Plotti) заявляет, что у нее нет конфликта интересов.

Томмазо Симончини сообщает о персональных гонорарах от компаний «Эбботт» (Abbott), «Актавис» (Actavis), «Байер» (Bayer) и «Эстетра» (Estetra), а также об исследовательской поддержке со стороны «Геден Рихтер» (Gedeon Richter), вне тематики представленной работы.

Коррадо Терранова (Corrado Terranova) заявляет, что у него нет конфликта интересов.

Финансирование

Для этого официального заявления не запрашивалось и не предоставлялось никакого финансирования.

Источник информации и экспертная оценка

Это официальное заявление EMAS и IGCS, оно не подвергалось внешней экспертной оценке.

Заявление о совместной публикации

Это заявление одновременно публикуется в Maturitas и в International Journal of Gynecological Cancer от имени Европейского общества по менопаузе и андропаузе (EMAS) и Международного общества по гинекологическому раку (IGCS).

Благодарность

Авторы благодарят членов советов обоих обществ за полезные комментарии

Список литературы

- [1] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R.L. Siegel, L.A. Torre, A. Jemal, Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA Cancer J. Clin.* 68 (6) (2018) 394-424.
- [2] S.S. Faubion, C.L. Kuhle, L.T. Shuster, W.A. Rocca, Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management, *Climacteric* 18 (4) (2015) 483-491.
- [3] L.T. Shuster, D.J. Rhodes, B.S. Gostout, B.R. Grossardt, W.A. Rocca, Premature menopause or early menopause: long-term health consequences, *Maturitas* 65 (2) (2010) 161-166.
- [4] M. Rodriguez, D. Shoupe, Surgical menopause, *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 44 (3) (2015) 531-542.
- [5] N.E. Avis, S.L. Crawford, G. Greendale, et al., Study of Women's Health Across the Nation. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition, *JAMA Intern. Med.* 175 (2015) 531-539.
- [6] A. Stuursma, C.M.G. van Driel, N.J. Wessels, G.H. de Bock, M.J.E. Mourits, Severity and duration of menopausal symptoms after risk-reducing salpingo-oophorectomy, *Maturitas* 111 (2018) 69-76.
- [7] L.F. Wilson, N. Pandeya, J. Byles, G.D. Mishra, Hot flashes and night sweats symptom profiles over a 17-year period in mid-aged women: the role of hysterectomy with ovarian conservation, *Maturitas* 91 (2016) 1-7.
- [8] The National Institute for Health and Care Excellence. Menopause: diagnosis and management NICE guideline [NG23] Published date: November 2015 Last updated: December 2019 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>. (Accessed 7 January 2020).
- [9] N. Panay, S. Palacios, N. Bruyniks, M. Particco, R.E. Nappi, EVES Study investigators. Symptom severity and quality of life in the management of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women, *Maturitas* 124 (2019) 55-61.
- [10] R. Angioli, D. Luvero, G. Armento, S. Capriglione, F. Plotti, G. Scaletto, S. Lopez, R. Montero, A. Gatti, G.B. Serra, P. Benedetti Panici, C. Terranova, Hormone replacement therapy in cancer survivors: utopia? *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 124 (2018) 51-60.
- [11] T.J. de Villiers, J.E. Hall, J.V. Pinkerton, S.C. Perez, M. Rees, C. Yang, D.D. Pierroz, Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy, *Maturitas* 91 (2016) 153-155.
- [12] E. Armeni, I. Lambrinoudaki, I. Ceausu, H. Depypere, A. Mueck, F.R. Perez-Lopez, Y.T. Schouw, L.M. Senturk, T. Simoncini, J.C. Stevenson, P. Stute, M. Rees, Maintaining postreproductive health: a care pathway from the European Menopause and Andropause Society (EMAS), *Maturitas* 89 (2016) 63-72.
- [13] J.L. Shifren, M.L. Gass, NAMS recommendations for clinical care of midlife women working group. The north american menopause society recommendations for clinical care of midlife women, *Menopause* 21 (10) (2014) 1038-1062.
- [14] R.H. Cobin, N.F. Goodman, AACE reproductive endocrinology scientific committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on menopause-2017 update, *Endocr. Pract.* 23 (2017) 869-880.
- [15] J.H. Pickar, M. Boucher, D. Morgenstern, Tissue selective estrogen complex (TSEC): a review, *Menopause* 25 (9) (2018) 1033-1045.
- [16] G. Formoso, E. Perrone, S. Maltoni, S. Balduzzi, J. Wilkinson, V. Basevi, A.M. Marata, N. Magrini, R. D'Amico, C. Bassi, E. Maestri, Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women, *Cochrane Database Syst. Rev.* 10 (2016) CD008536.
- [17] V. Di Donato, M.C. Schiavi, V. Iacobelli, O. D'oria, E. Kontopantelis, T. Simoncini, L. Muzii, P. Benedetti Panici, Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: a meta-analysis of randomized trials. Part II: evaluation of tolerability and safety, *Maturitas* 121 (2019) 93-100.
- [18] U. Sauer, V. Talaulikar, M.C. Davies, Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) for symptomatic women in the peri- or postmenopausal phase, *Maturitas* 116 (2018) 79-82.
- [19] Vagifem 10 micrograms vaginal tablets <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5719/smpc>. (Accessed 7 January 2020).
- [20] R.J. Santen, C.A. Stuenkel, S.R. Davis, J.V. Pinkerton, A. Gompel, M.A. Lumsden, Managing menopausal symptoms and associated clinical issues in breast Cancer survivors, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 102 (2017) 3647-3661.
- [21] J.E. Desmarais, K.J. Looper, Managing menopausal symptoms and depression in tamoxifen users: implications of drug and medicinal interactions, *Maturitas* 67 (2010) 296-308.
- [22] B.G. Rogala, M.M. Charpentier, M.K. Nguyen, K.M. Landolf, L. Hamad,

- K.M. Gaertner, Oral anticancer therapy: management of drug interactions, *J. Oncol. Pract.* 15 (2) (2019) 81-90.
- [23] V. Atema, M. van Leeuwen, H.S. Oldenburg, V. Retel, M. van Beurden, M.S. Hunter, N.K. Aaronson, Design of a randomized controlled trial of Internet-based cognitive behavioral therapy for treatment-induced menopausal symptoms in breast cancer survivors, *BMC Cancer* 16 (2016) 920.
- [24] A. Cano, P. Chedraui, D.G. Goulis, P. Lopes, G. Mishra, A. Mueck, L.M. Senturk, T. Simoncini, J.C. Stevenson, P. Stute, P. Tuomikoski, M. Rees, I. Lambrinouadaki, Calcium in the prevention of postmenopausal osteoporosis: EMAS clinical guide, *Maturitas* 107 (2018) 7-12.
- [25] S. Marshall, M. Rees, Managing menopause and post-reproductive health: beyond hormones and medicines, in: F. Perez-Lopez (Ed.), *Postmenopausal Diseases and Disorders*, Springer, Cham, 2019, https://doi.org/10.1007/978-3-030-13936-0_29.
- [26] M.E. Armstrong, J. Lacombe, C.J. Wotton, B.J. Cairns, J. Green, S. Floud, V. Beral, G.K. Reeves, Million Women Study Collaborators, The associations between seven different types of physical activity and the incidence of fracture at seven sites in healthy postmenopausal UK women, *J. Bone Miner. Res.* (2019), <https://doi.org/10.1002/jbmr.3896> [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31618477.
- [27] About Herbs, Botanicals & Other Products Memorial Sloan Kettering Cancer Center. <https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs>. (Accessed 7 January 2020).
- [28] R.R. Barakat, B.N. Bundy, N.M. Spiratos, J. Bell, R.S. Mannel, Gynecologic Oncology Group Study. 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.* 24 (4) (2006) 587-592.
- [29] A. Ayhan, C. Taskiran, S. Simsek, A. Sever, Does immediate hormone replacement therapy affect the oncologic outcome in endometrial cancer survivors? *Int. J. Gynecol. Cancer* 16 (2) (2006) 805-808.
- [30] D.D. Baker, Estrogen replacement therapy in patient with previous endometrial carcinoma, *Compr. Ther.* 16 (1990) 28-35.
- [31] G.W. Byrant, Administration of estrogens to patients with a previous diagnosis of endometrial adenocarcinoma, *South. Med. J.* 83 (1990) 725-726.
- [32] J.A. Chapman, P.J. DiSaia, K. Osann, P.D. Roth, D.L. Gillette, M.L. Berman, Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 175 (5) (1996) 1195-1200.
- [33] W.T. Creasman, D. Henderson, W. Hinshaw, D.L. Clarke-Pearson, Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer, *Obstet. Gynecol.* 67 (3) (1986) 326-330.
- [34] R.B. Lee, T.W. Burke, R.C. Park, Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma, *Gynecol. Oncol.* 36 (2) (1990) 189-191.
- [35] K.A. Suriano, M. McHale, C.E. McLaren, K.T. Li, A. Re, P.J. DiSaia, Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients, *Obstet. Gynecol.* 97 (4) (2001) 555-560.
- [36] Lynch syndrome UK. <https://www.lynch-syndrome-uk.org/womb>. (Accessed 7 January 2020).
- [37] K.A. Edey, S. Rundle, M. Hickey, *Cochrane Database Syst. Rev.* 5 (2018) CD008830, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008830.pub3> Review. PMID: 29763969.
- [38] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines R). Uterine Neoplasms. NCCN Evidence Blocks TM Version 4.2019 - September 16, 2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine_blocks.pdf. (Accessed 7 January 2020).
- [39] C.L. Loprinzi, R. Levitt, D. Barton, J.A. Sloan, S.R. Dakhil, D.A. Nikkevich, J.D. Bearden 3rd, J.A. Mailliard, L.K. Tschetter, T.R. Fitch, J.W. Kugler, Phase III comparison of depomedroxyprogesterone acetate to venlafaxine for managing hot flashes: north Central Cancer treatment Group Trial N99C7, *J. Clin. Oncol.* 24 (9) (2006) 1409-1414.
- [40] J.W. Goodwin, S.J. Green, C.M. Moynour, J.D. Bearden 3rd, J.K. Giguere, C.S. Jiang, S.M. Lippman, S. Martino, K.S. Albain, Phase III randomized placebo-controlled trial of two doses of megestrol acetate as treatment for menopausal symptoms in women with breast cancer: southwest Oncology Group Study 9626, *J. Clin. Oncol.* 26 (10) (2008) 1650-1656.
- [41] A. Gadducci, G.F. Zannoni, Uterine smooth muscle tumors of unknown malignant potential: a challenging question, *Gynecol. Oncol.* 154 (3) (2019) 631-637.
- [42] ACS 2019 Cancer facts and figures <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-special-section-ovarian-cancer-2018.pdf>. (Accessed 7 January 2020).
- [43] C.I. Liao, S. Chow, L.M. Chen, D.S. Kapp, A. Mann, J.K. Chan, Trends in the incidence of serous fallopian tube, ovarian, and peritoneal cancer in the US, *Gynecol. Oncol.* 149 (2) (2018) 318-323.
- [44] M.T. Goodman, Y.B. Shvetsov, Rapidly increasing incidence of papillary serous carcinoma of the peritoneum in the United States: fact or artifact? *Int. J. Cancer* 124 (9) (2009) 2231-2235.
- [45] M.T. Goodman, Y.B. Shvetsov, Incidence of ovarian, peritoneal, and fallopian tube carcinomas in the United States, 1995-2004, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 18 (1) (2009) 132-139.
- [46] R.J. Kurman, M.L. Carcangiu, C.S. Herrington, R.H. Young, WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th ed., IARC, Lyon, 2014.
- [47] L.C. Peres, K.L. Cushing-Haugen, M. Anglesio, K. Wicklund, R. Bentley, A. Berchuck, L.E. Kelemen, T.M. Nazeran, C.B. Gilks, H.R. Harris, D.G. Huntsman, J.M. Schildkraut, M.A. Rossing, M. Kobel, J.A. Doherty, Histotype classification of ovarian carcinoma: a comparison of approaches, *Gynecol. Oncol.* 151 (1) (2018) 53-60.
- [48] Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, V. Beral, K. Gaitskell, et al., Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies, *Lancet* 385 (2015) 1835-1842.
- [49] F. Guidozzi, A. Daponte, Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: a randomised control trial, *Cancer* 86 (1999) 1013-1018.
- [50] R.A. Eeles, J.P. Morden, M. Gore, J. Mansi, J. Glee, M. Wenzl, C. Williams, H. Kitchener, R. Osborne, D. Guthrie, P. Harper, J.M. Bliss, Adjuvant hormone therapy may improve survival in epithelial ovarian cancer: results of the AHT randomized trial, *J. Clin. Oncol.* 33 (35) (2015) 4138-4144.
- [51] R.A. Eeles, S. Tan, E. Wiltshaw, et al., Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer, *BMJ.* 302 (1991) 259-262.
- [52] S. Bebar, M. Ursic-Vrscaj, Hormone replacement therapy after epithelial ovarian cancer treatment, *Eur. J. Gynecol. Oncol.* 21 (2000) 192-196.
- [53] M. Ursic-Vrscaj, S. Bebar, M.P. Zakelj, Hormone replacement therapy after invasive ovarian cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival, *Menopause* 8 (2001) 70-75.
- [54] C. Mascarenhas, M. Lambe, R. Bellocco, et al., Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival, *Int. J. Cancer* 119 (2006) 2907-2915.
- [55] L. Power, G. Lefas, P. Lambert, D. Kim, D. Evaniuk, R. Lotocki, E. Dean, M.W. Nachtigal, A.D. Altman, Hormone use after nonserous epithelial ovarian cancer: overall and disease-free survival, *Obstet. Gynecol.* 127 (5) (2016) 837-847.
- [56] D.M. Gershenson, D.C. Bodurka, R.L. Coleman, K.H. Lu, A. Malpica, C.C. Sun, Hormonal maintenance therapy for women with low-grade serous cancer of the ovary or peritoneum, *J. Clin. Oncol.* 35 (10) (2017) 1103-1111.
- [57] D.M. Gershenson, Management of borderline ovarian tumours, *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 41 (2017) 49-59.
- [58] R.F.M. Vermeulen, C.M. Korse, G.G. Kenter, M.M.A. Brood-van Zanten, M.V. Beurden, Safety of hormone replacement therapy following risk-reducing salpingo-oophorectomy: systematic review of literature and guidelines, *Climacteric* 22 (4) (2019) 352-360.
- [59] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines R). Ovarian Cancer including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. NCCN Evidence Blocks TM Version 3.2019 - November 26, 2019 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian_blocks.pdf. (Accessed 7 January 2020).
- [60] C. Rousset-Jablonski, F. Selle, E. Adda-Herzog, F. Planchamp, L. Selleret, C. Pomel, E. Darai, N. Chabbert-Buffet, P. Pautier, F. Tremolieres, F. Guyon, R. Rouzier, V. Laurence, N. Chopin, C. Faure-Contier, E. Bentivegna, M.C. Vacher-Lavenu, C. Lhomme, A. Floquet, I. Treilleux, F. Lecuru, S. Gouy, E. Kalbacher, C. Genestie, M.R. Thibault, G. Ferron, M. Devouassoux, J.E. Kurtz, M. Provansal, M. Namer, F. Joly, E. Pujade-Lauraine, M. Grynberg, D. Querleu, P. Morice, A. Gompel, I. Ray-Coquard, Fertility preservation, contraception and menopause hormone therapy in women treated for rare ovarian tumours: guidelines from the French national network dedicated to rare gynaecological cancers, *Eur. J. Cancer* 116 (2019) 35-4.
- [61] K. Bodner, P. Laubichler, O. Kimberger, K. Czerwenka, R. Zeillinger, B. Bodner-Adler, Patients with adenocarcinoma of the uterine cervix and correlation with various clinicopathological parameters, *Anticancer Res.* 30 (4) (2010) 1341-1345.
- [62] J.D. Martin, R. Hahnel, A.J. McCartney, N. De Klerk, The influence of estrogen and progesterone receptors on survival in patients with carcinoma of the uterine cervix, *Gynecol. Oncol.* 23 (3) (1986) 329-335.
- [63] C.L. Kuhle, E. Kapoor, R. Sood, J.M. Thielen, A. Jatoi, S.S. Faubion, Menopausal hormone therapy in cancer survivors: a narrative review of the literature, *Maturitas* 92 (2016) 86-96.
- [64] L.A. Rauh, A.F. Pannone, L.A. Cantrell, Hormone replacement therapy after treatment for cervical cancer: are we adhering to standard of care? *Gynecol. Oncol.* 147 (2017) 597-600.
- [65] E. Plach, Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment, *Gynecol. Oncol.* 26 (2) (1987) 169-17.
- [66] P. Singh, M.K. Oehler, Hormone replacement after gynaecological cancer, *Maturitas* 65 (2010) 190-197.
- [67] E.L. Moss, S. Taneja, F. Munir, C. Kent, L. Robinson, N. Potdar, P. Sarhanis, H. McDermott, Iatrogenic menopause after treatment for cervical cancer, *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 28 (12) (2016) 766-775.
- [68] J.V. Lacey Jr, L.A. Brinton, W.A. Barnes, P.E. Gravitt, M.D. Greenberg, O.C. Hadjimichael, L. McGowan, R. Mortel, P.E. Schwartz, R.J. Kurman, A. Hildesheim, Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix, *Gynecol. Oncol.* 77 (1) (2000) 149-154.
- [69] G.L. Anderson, H.L. Judd, A.M. Kaunitz, D.H. Barad, S.A. Beresford, M. Pettinger, J. Liu, S.G. McNeeley, A.M. Lopez, Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial, *JAMA* 290 (13) (2003) 1739-1748.
- [70] R.M. Harris, R.H. Waring, Diethylstilboestrol-a long-term legacy, *Maturitas* 72 (2012) 108-112.