

ОВАРИОЭКТОМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

А.Е. Чернобровкина

*«Никогда не следует
забывать, что в нашем
евклидовом мире всякая
палка имеет два конца».*
А. и Б. Стругацкие

Введение

Овариоэктомический синдром (хирургическая менопауза) – симптомокомплекс, возникающий после удаления яичников в возрасте до наступления естественной менопаузы. Большинство хирургических ситуаций, обусловленных опухолевыми образованиями матки и придатков разного генеза, сопровождаются удалением яичников. Хирургическая менопауза без должной коррекции рано или поздно приводит к овариоэктомическому синдрому с его тягостными ощущениями и последствиями, связанными с дефицитом эстрогенов.

На протяжении уже более 20 лет масштабный научно-исследовательский проект «Инициатива женского здоровья» (Women's Health Initiative), основанный в 1991 году, ставит своей приоритетной задачей повышение качества жизни женщин постменопаузального периода, а также совершенствование превентивных программ снижения показателей и осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний опорно-двигательного аппарата, рака молочной железы и толстой кишки. Однако, несмотря на публикации результатов обширных исследований начала XX века, взгляды на показания к менопаузальной гормонотерапии разделялись [1, 3, 24, 30, 36, 37, 45]. Для преодоления возникших противоречий во взглядах на гормонозаместительную терапию и повышения качества оказываемой помощи в 2013 году Международное Общество по Менопаузе (International Menopause Society, IMS) совместно с ведущими международными организациями издает консенсусный документ (2013 Global Consensus). Консенсус был призван достичь рационального и обоснованного подхода к применению ГЗТ, в особенности у женщин до 60 лет.

Краткая историческая справка

Для понимания существующих противоречий хочется напомнить, как происходило становление современной заместительной гормонотерапии.

В 1849 году немецкий врач Арнольд Бертольд первым доказал, что мужские тестикулы синтезируют некую химическую субстанцию, оказывающую влияние на другие части мужского организма. В 1896 году австрийский гинеколог Эмиль Кнауэр провел ряд экспериментов, аналогичных, по сути, опытам Бертольда. Кнауэр удалял яичники взрослых самок кролика, фрагментировал их и реимплантировал в различные области тела подопытного животного. При наблюдении он обнаружил, что характерная для синдрома удаления яичников атрофия матки у подопытных животных не возникала. Это послужило основой для утверждения, что яичники вырабатывают некое вещество, распространяющее свой эффект через кровотоки, так как все нервы (а нейрофизиологическая концепция в то время доминировала) пересекаются в процессе удаления яичников. В 1900 году Джозеф Халбан, другой гинеколог, практиковавший в одной из клиник Вены, продолжил работу коллеги, произведя имплантации яичников взрослых особей морской свинки неполовозрелым самкам. При этом он наблюдал быстрое созревание органов репродуктивной системы у подопытных животных. Сам термин «гормоны» был предложен лишь спустя 5 лет, в 1905 году. Термин был введен Эрнестом Старлингом и Вильямом Бэйлисом, английскими физиологами, открывшими секретин. Термин был взят из греческого языка и переводится как «возбуждающий, стимулирующий».

Однако примечательно, что практическое применение гормональной терапии в медицине развивалось параллельно с фундаментальной наукой, а иногда даже опережая её. Уже в июне 1889 года профессор медицины французский физиолог Шарль-Эдуард Броун-Секард в возрасте 72 лет поставил эксперимент на себе. Он осуществил введение экстракта, полученного из измельченных тестикул собаки. На заседании французского биологического общества он сделал доклад, в котором отметил «благоприятное влияние на самочувствие и общий омолаживающий эффект серии инъекций». Броун-Секард предложил усомнившимся коллегам повторить его эксперименты на пожилых пациентах и, собрав результаты, опубликовал первую статью о применении заместительной гормонотерапии. Выпущенная впоследствии в Бостоне книга Броун-Секарда «Эликсир жизни» имела большой успех и породила медицинское течение того времени – органотерапию. Впрочем, интерес к ней к концу десятилетия угас из-за низкой эффективности терапии. В 20-е годы органотерапия пережила ренессанс. По обе стороны Атлантического океана сотни врачей стали практиковать инъекции «а-ля метод Броун-Секарда», однако более популярным методом стала трансплантация ткани тестикул животных мужчинам. В Европе апологетом и корифеем метода стал хирург русского происхождения Сергй Воронов. К 1926 году по его заявлениям им было произведено более тысячи трансплантаций.

В 1927 году доктор Джон Ханнан в книге «Приливы в менопаузе» впервые, по сути, рассуждал о необходимости проведения заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе. Еще с начала 20-го века в Европе параллельно с «обновительной органотерапией» для мужчин стала развиваться методика имплантации ткани яичников женщинам. Также развивалась терапия «экстрактами» яичников, которую многие ученые ставили под сомнение из-за отсутствия достаточного научного обоснования (ни один из гормонов яичников в то время не был выделен).

13 июля 1929 года Джон Дойзи впервые получил кристаллический эстроген. 24 июля 1934 года Дойзи получил патент на методику выделения кристаллического эстрогена из мочи беременных женщин. Первый препарат эстрогена «Теелин» появился на рынке в начале 30-х годов. К 1932 году на рынок вышли «Менформон» и «Прогинон» европейских компаний Органон и Шеринг соответственно. Однако, несмотря на многократный рост продаж в течение нескольких лет препараты оставались недоступными для многих потенциальных потребителей из-за высокой стоимости сырья – мочи беременных женщин. В 1930 году Бернард Зондек предложил выделять эстроген из мочи беременных лошадей. В 1934 году эстроген был впервые синтезирован в лабораторных условиях в университете Пенсильвании. В 1938 году впервые был синтезирован нестероидный диэтилстилбестрол (ранее применялись лишь стероидные эстрадиол, эстрол и эстрион), также известный как DES. Этот препарат был существенно дешевле стероидных аналогов и существо-

вал в таблетированной форме. В 1939 году химики канадской фирмы Ayerst разработали способ более совершенного выделения эстрогена из мочи беременных лошадей. В результате в 1941 году в Канаде и в 1942 году в США стал коммерчески доступен эпохальный препарат Премарин (PREgnant MARE – беременная лошадь), представлявший собой микст из 10 эстрогенов. 50% составлял эстрон-сульфат. DES и премарин стали одними из первых препаратов, одобренных FDA. Клинические исследования Премарина указывали на его эффективность и прекрасный терапевтический профиль. Впрочем, ЗГТ в 30-е и 40-е годы не назначалась всем подряд. Распространенным воззрением считалось, что ЗГТ должна назначаться лишь при тяжелом проявлении симптомов менопаузы. Большинство специалистов склонялось к мнению, что длительность применения ЗГТ не должна превышать более 2-х лет. Данная концепция была пересмотрена под влиянием работ Вильяма Мастерса, полагавшего, что ЗГТ служит не только инструментом борьбы с тяжелыми симптомами менопаузы, но и является «средством поддержания молодости организма».

В 1975 году Гарри Зейлом было проведено исследование, продемонстрировавшее, что заместительная терапия эстрогеном приводит к повышению риска развития рака тела матки. Данное исследование имело широкий резонанс в медицинской общественности. С 1975 года пациенткам, не перенесшим гистерэктомию, стали проводить заместительную гормональную терапию с использованием комбинированных препаратов, содержащих прогестины.

Вплоть до 2002 года считалось, что польза от ЗГТ превышает потенциальные риски, однако практики существенно изменились после проведения двух исследований ВОЗ. Это были первые двойные-слепые плацебо-контролируемые исследования применения ЗГТ у женщин в постменопаузе. В июле 2002 года стали доступны первые результаты. Набор в одну из групп (комбинированное лечение Премпро – медроксипрогестерон-ацетат Провера и конъюгированный эстроген – Премарин) был остановлен преждевременно, так как риски превышали пользу от применения. Было отмечено статистически значимое повышение частоты возникновения РМЖ, ИБС, инсульта и тромбоза. Представленные результаты в сознании медицинской общественности были распространены на всю комбинированную гормональную терапию. Последовавший широкий отказ от проведения ЗГТ Премпро сопровождался статистически значимым снижением заболеваемости РМЖ в США. Отдельную группу в исследовании составляли женщины, перенёвшие гистерэктомию. Монотерапия эстрогенами не была сопряжена с повышением рисков, обнаруженных при комбинированной ЗГТ. Набор в данную группу продолжался до 2004 года. Однако, в феврале 2004 года исследование было остановлено. Несмотря на 23% снижение частоты РМЖ в группе монотерапии эстрогенами риск инсульта и тромбоза легочной артерии несколько повышался.

Со времени появления самой идеи заместительной гормонотерапии до её широкого распространения в 60-70-е годы и после пересмотра воззрений на безопасность данного метода лечения споры о роли этого терапевтического воздействия не утихают.

Вплоть до 2002 года отмечались лишь положительные эффекты заместительной гормонотерапии (ЗГТ), такие как снижение риска заболеваний сердечно-сосудистой системы, остеопороза и развития метаболического синдрома [44, 22].

В настоящее время использование ЗГТ является объектом жарких дискуссий. По данным эпидемиологических (обсервационных) исследований [23], положительные эффекты, такие как снижение риска развития хронических расстройств со стороны сердечно-сосудистой системы, достигающее 30-50% [41, 42], перевешивают потенциально негативные влияния ЗГТ, такие как повышение риска развития гормонозависимых опухолей (рака тела матки, рака молочной железы), колоректального рака, а также повышение риска развития образования тромбов и эмболий.

Проведенные многочисленные рандомизированные клинические исследования за последние 15 лет продемонстрировали противоречивые результаты, так как анализ пациентов во всех исследованиях проводился без поправки на возраст, и не было продемонстрировано отчетливого снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Пациентки, включенные в рандомизированные исследования, представляли собой популяцию, отличную от женщин, включенных в исследования-наблюдения. Противоречие между данными обсервационных исследований и данными рандомизированных исследований привело к возникновению «**гипотезы срока действия**», в основе которой лежит идея того, что различия в эффектах на сердечно-сосудистую систему объясняются сроком от наступления менопаузы до начала проведения заместительной гормонотерапии [13].

Положительное влияние заместительной гормонотерапии на коронарные риски в отдельных популяциях было продемонстрировано в крупном мета-анализе рандомизированных исследований [47]. В анализ были включены 23 рандомизированных исследования (39 049 женщин). Снижение частоты развития хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы обнаружилось у молодых пациенток до 60 лет при инициации ЗГТ менее чем через 10 лет от наступления менопаузы. Статистически значимым было снижение риска общей смертности в возрастной группе 50-59 лет. Результаты мета-анализа также схожи с данными исследования Women's Health Initiative (WHI), самого крупного рандомизированного исследования, направленного на определение влияния ЗГТ на риски сердечно-сосудистых расстройств [46]. Женщины, получавшие конъюгированный эстроген с медроксипрогестерон-ацетатом ежедневно при начале терапии, менее чем через 10 лет от наступления менопаузы имели 12%-ное снижение частоты острых сердечно-сосудистых расстройств по сравнению с плацебо-груп-

пой. При этом при начале ЗГТ в период от 10 до 20 лет после наступления менопаузы отмечалось 23%-ное повышение риска сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с контрольной группой. При начале лечения более чем через 20 лет от наступления менопаузы риск сердечно-сосудистых расстройств повышался на 66% по сравнению с группой, получавшей плацебо.

Рандомизированные контролируемые исследования и данные обсервационных исследований предоставляют достоверные данные и свидетельствуют о том, что стандартная доза моноэстрогена в ГЗТ статистически значительно снижает коронарные заболевания и общую смертность у женщин моложе 60 лет или спустя 10 лет после наступления менопаузы. Результаты сочетания эстроген-прогестоген показывают аналогичный тренд, однако с меньшей специфичностью.

В клиническом исследовании также принимали участие женщины, подвергшиеся гистерэктомии. Рандомизация происходила на получение монотерапии эстрогеном или плацебо. При инициации монотерапии эстрогеном в течение 10 лет от наступления менопаузы отмечалось 52%-ное снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с контрольной группой. При включении пациенток в срок от 10 до 20 лет от наступления менопаузы отмечалось 4%-ное снижение частоты коронарных осложнений по сравнению с контрольной группой, получавших плацебо. Инициация ЗГТ спустя более чем 20 лет от наступления менопаузы приводила к 12%-ному повышению риска сердечно-сосудистых осложнений. Пациентки в возрасте 50-59 лет получали дополнительную пользу от монотерапии эстрогеном – снижение частоты острого инфаркта миокарда, приступов ишемии, снижалась частота применения реваскуляризации и стентирования коронарных сосудов.

Основные принципы выбора тактики лечения с точки зрения первичной профилактики коронарных заболеваний сердца и положительных сторон ГЗТ подчеркнул Howard Nodis (2011), назвав свою работу «терапевтическое окно возможностей». Согласно проанализированным им данным, для достижения максимального положительного эффекта влияния ЗГТ на сердечно-сосудистую систему и общую смертность необходимо начинать ЗГТ в течение 6 лет от момента наступления менопаузы в возрасте до 60 лет и продолжать лечение более 6 лет. В отличие от терапии дислипидемии и терапии аспирином, ЗГТ приводит к статистически значимому снижению частоты сердечно-сосудистых расстройств и является экономически эффективной стратегией повышения качества жизни у относительно молодых пациенток.

В 2012 году были представлены результаты рандомизированного контролируемого исследования (Дания), период наблюдения которого составил 11 лет, целью которого было установление долгосрочных эффектов ГЗТ у постменопаузальных женщин. Выяснилось, что назначение ЗГТ сразу после наступления менопаузы статистически значительно снижает риск смертности, заболеваний ССС, острого инфаркта миокарда, а также не продемон-

стрировало статистически значимого увеличения риска рака, венозной тромбоземболии или инсульта [48].

Особенности лечения у онкологических пациенток

Золотым стандартом лечения постовариоэктомического синдрома остается заместительная гормонотерапия.

До сих пор большинство практикующих врачей в силу совершенно разных причин не применяют ЗГТ. Таким образом, это приводит к тому, что возрастает число пациенток молодого возраста, испытывающих симптомы хирургической (ятрогенной) менопаузы, неминуемо негативно влияющие на качество их жизни в целом.

Проблемой является возможность применения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у пациенток, перенесших хирургическое вмешательство по поводу злокачественных новообразований репродуктивной системы. Лечебные мероприятия обычно включают хирургическое вмешательство, химиотерапевтическое и/или лучевое лечение, что приводит к нарушению овариальной функции и наступлению хирургической (ятрогенной) менопаузы. Безусловно, среди пациенток с ЗНО репродуктивной системы преобладают женщины, уже находящиеся в менопаузе, однако для перименопаузальных и пациенток репродуктивного периода хирургическая менопауза характеризуется более тяжелым течением [5]. Быстрое снижение уровня гормонов приводит к развитию острых симптомов менопаузы (приливы жара, потливость, бессонница) [27, 34], а в долгосрочной перспективе – к развитию метаболических осложнений (атрофические изменения мочеполовой системы, остеопороз, ИБС). Единственным вариантом компенсации недостатка эстрогенов может быть введение их извне [37], что является задачей заместительной гормонотерапии. Единого мнения по вопросу безопасности применения ЗГТ у пациенток со злокачественными новообразованиями органов репродуктивной системы нет по сей день. Основные опасения связаны с возможностью стимуляции гормонозависимых опухолей. Этот факт, по мнению многих специалистов, ограничивает возможности применения ЗГТ для компенсации менопаузальных симптомов у пациенток, перенесших лечение по поводу злокачественных новообразований органов репродуктивной системы [39].

Рак яичников

Рак яичников стоит на втором месте среди гинекологических злокачественных новообразований в развитых странах. Заболевание имеет самые высокие показатели смертности среди всех гинекологических видов рака, а общая 5-летняя выживаемость для всех стадий составляет всего 45% [31]. Пациенты с I и II стадией заболевания составляют в общей структуре менее 30%, общая 5-летняя выживаемость на этих стадиях составляет 82% и 58%, соответственно, на более поздних стадиях не превышает 30%.

Рак яичников (РЯ) составляет более 90% от общей доли, в то время как на герминогенные опухоли (например, тератомы) и стромальные опухоли полового тракта (например, опухоли клеток гранулезы) приходится по 5% злокачественных опухолей яичников. Средний возраст выявления рака яичников составляет 63 года (диапазон 40-65). В значительной доле случаев заболевание выявляется до наступления менопаузы [44]. Особую группу составляют молодые пациентки с генетической предрасположенностью (синдром Линча, мутации в генах BRCA1 и BRCA2). ЗГТ у этой категории больных является предметом особого интереса. Данные обзора исследований, посвященных изучению роли влияния ЗГТ на риски рака молочной железы у пациенток-носителей мутации BRCA1, перенесших профилактическую сальпинго-оофорэктомию, были недавно опубликованы в Дании [7]. На сегодняшний день данных о том, что ЗГТ (вне зависимости от типа ЗГТ) в краткосрочной перспективе оказывает влияние на риски РМЖ у носительниц мутации BRCA, перенесших профилактическую сальпинго-оофорэктомию, нет.

В структуре эпителиального рака яичников выделяют четыре основных гистологических подтипа: серозный, эндометриоидный, светлоклеточный и муцинозный. Серозный рак составляет 75% от ЭРЯ и, как полагают, происходит из поверхностного эпителия яичника или фимбриального отдела маточной трубы. Эндометриоидные и светлоклеточные опухоли, как известно, возникают из кист яичников или очагов эндометриоза. Эндометриоидные аденокарциномы яичников напоминают аденокарциномы эндометрия [26].

На пограничные опухоли яичников (также известные как опухоли с низким злокачественным потенциалом) приходится примерно 10% от эпителиальных новообразований яичников. Они часто встречаются у пациенток в пременопаузальном возрасте без известных факторов риска [19].

Существует несколько теорий, объясняющих причины возникновения рака яичника, однако ни одна из них полностью не объясняет все эпидемиологические данные. Ряд теорий основан на предполагаемом влиянии стероидных гормонов – большинство опухолей характеризуются высокой экспрессией рецепторов андрогенов [55]. Как овуляторная гипотеза, так и гипотеза генетических дефектов репарации ДНК имеют общую доказательную базу – наблюдение о снижении частоты возникновения эпителиальных РЯ у женщин, длительное время использующих комбинированные контрацептивы. Высокий уровень андрогенов и прогестерона в постменопаузе ассоциирован с повышенным риском возникновения рака молочной железы и РЯ. Существует также теория вторичного происхождения эпителиальных опухолей яичников. При исследовании фаллопиевых труб часто обнаруживается папиллярная трубная гиперплазия. Однако, есть работы, которые указывают на многообразие гипотез того, что эстроген является фактором инициации или промотором карциногенеза [56].

Два крупных мета-анализа влияния ЗГТ на риски развития РЯ продемонстрировали различные результаты. В первом случае не было отмечено относительного риска развития РЯ у постменопаузальных пациенток, получавших ЗГТ, во втором было зафиксировано небольшое, но статистически значимое повышение риска [11, 18]

Проводились проспективные, ретроспективные, рандомизированные исследования влияния ЗГТ на выживаемость пациентов РЯ после завершения лечения. Все они не отразили отрицательного эффекта [4, 14, 25].

В проведенном Guidozi и др. [25] проспективном рандомизированном исследовании – 130 пациенток с серозной карциномой яичников для оценки влияния ЗГТ на выживаемость пациенток. Конъюгированные эстрогены вводились 59 пациенткам в течение 6-8 недель после хирургического вмешательства. По прошествии периода наблюдения, составляющего 48 месяцев, не было отмечено значимых различий в выживаемости между группами активного лечения (терапия цисплатином – «Премарин») и плацебо-контроля. Данное исследование продемонстрировало, что заместительная терапия эстрогенами может быть безопасной, назначаться молодым пациенткам, перенесшим лечение по поводу РЯ (эндометриальный овариальный рак), не увеличивая риск рецидива, и призвана положительно влиять на качество жизни.

В проспективном когортном исследовании Mascarenhas et al. было изучено влияние ЗГТ, применявшейся до и после установления диагноза ЭРЯ и пограничных опухолей яичников, на 5-летнюю выживаемость пациентов. В исследование были включены 649 пациенток с РЯ и 150 женщин с пограничными опухолями. Не было обнаружено различий в выживаемости больных РЯ, которые использовали ЗГТ до установления диагноза, и теми, кто никогда не получал ЗГТ. Было отмечено некоторое улучшение показателей выживаемости среди пациенток, получавших ЗГТ до установления диагноза серозной карциномы, однако без четкой взаимосвязи с длительностью приема ЗГТ. Для группы пациенток с эндометриоидным РЯ были получены результаты, свидетельствующие об отсутствии связи применения ЗГТ до установления диагноза и результатов лечения. Лучшие показатели выживаемости были отмечены среди пациенток с серозной аденокарциномой, получавших ЗГТ после лечения. Однако также отмечалась и динамика улучшения показателей среди больных эндометриоидными опухолями. У пациенток с пограничными опухолями не было установлено связи между использованием ЗГТ и выживаемостью вне зависимости от того, проводилась ли ЗГТ до установления диагноза, либо назначалась после лечения.

Эндометриоидный вариант рака яичников является гормонозависимой опухолью. В теории остаточные опухолевые клетки могут стимулироваться заместительной эстрогеновой терапией. Однако проведенные исследования не продемонстрировали какого-либо влияния на частоту развития эндометриоидного рака яичников или на течение заболевания [35]. Выводы о безопасности при-

менения заместительной терапии эстрогеном могут быть сделаны на основании данных исследований применения ЗГТ после лечения ранних стадий эндометриоидного рака яичников. Однако, невозможно утверждать, что проведение ЗГТ у пациенток с 3-й стадией заболевания безопасно: риск существования резидуальной гормонозависимой опухолевой ткани высок.

Герминогенные опухоли яичников встречаются в молодом возрасте от 10 до 30 лет. Часто выполняется хирургическое вмешательство с целью стадирования процесса [6]. В качестве лечебных схем используются платинсодержащие режимы, что часто приводит к наступлению менопаузы. На сегодняшний день нет данных о том, что пациенткам с герминогенными опухолями яичников ЗГТ противопоказана.

Гранулезно-клеточные опухоли являются наиболее часто встречающимися стромальными опухолями полового тракта. Они являются гормонопродуцирующими и часто манифестируют симптомами гиперэстрогенизма. При первой стадии возможно проведение хирургического лечения с сохранением фертильности. При всех прочих стадиях показана гистераднексэктомия. Несмотря на отсутствие клинических исследований, считается что ЗГТ не должна использоваться, так как данный вид опухолей является гормонально активным и гормонально зависимым.

Рак эндометрия

Рак эндометрия является наиболее распространенным видом гинекологических опухолей в развитых странах [31]. Чаще всего заболевание выявляется у постменопаузальных женщин, однако у 20-25% пациенток в пременопаузы, а у 5% моложе 40 лет [17]. Большинство случаев рака эндометрия диагностируется на ранней стадии (FIGO I–II) с хорошим общим прогнозом и 5-летней выживаемостью более 85%. Следовательно, качество жизни является чрезвычайно важным моментом. Лечение рака эндометрия, как правило, включает гистерэктомию и билатеральную сальпингоовариоэктомию. Яичники удаляются в связи с возможностью метастазов в яичники или синхронного рака яичников, который встречается в 5% случаев.

Выделяют 2 типа рака эндометрия. На превалирующий I вариант (endometrioid endometrial carcinomas, EECs) приходится около 90% всех случаев. Это эстроген-зависимый рак эндометриоидного типа с положительной экспрессией рецепторов стероидных гормонов, чаще высокодифференцированный. Факторами риска, способствующими к развитию рака I варианта, являются хронический дефицит прогестерона (ановуляции) и повышенная секреция эстрогена за счет ароматизации в жировой ткани при ожирении. II вариант (non-endometrioid endometrial carcinomas, NEECs) является гормоно-независимым, представлен серозным, папиллярным или светло-клеточным раком. Как правило, данный тип более агрессивен и имеет более высокую гистологическую степень злокачественности. Рецепторы гормонов не эксп-

рессируются. Каждому из вариантов характерно превалирование определенных генетических маркеров.

Поскольку эстроген играет важную роль в канцерогенезе большинства эндометриальных раков, применение ЗГТ после лечения данного вида злокачественного новообразования противопоказано. Однако нет достоверных данных, указывающих на то, что применение ЗГТ может оказать влияние на диссеминированные опухолевые клетки [20].

Хотя было проведено достаточно большое количество клинических испытаний по данному вопросу, однако ни одно из исследований не продемонстрировало повышение риска рецидива или риска смерти от заболевания при применении заместительной терапии эстрогеном после лечения рака эндометрия [9, 10, 12, 33, 48]. Напротив, повышение выживаемости при проведении терапии эстрогеном было отмечено в ряде исследований. Дополнительно назначение прогестерона не оказывало положительного эффекта [2, 51, 53]. К данному вопросу обращался Ahyun [2], в проспективном исследовании которого производилось сравнение двух подобранных групп (50 и 52 пациентки) с раком эндометрия 1 и 2 стадий. Все пациентки начинали получать ЗГТ от 4 до 8 недель от момента начала лечения. В группе ЗГТ рецидивы не были зарегистрированы за установленное время наблюдения. В контрольной группе произошел один рецидив. Однако данное исследование не являлось рандомизированным и размер групп был малым.

Данные вышеописанного исследования согласуются с данными, полученными Singh et al., однако автор подчеркнул причину того, что при эндометриальном раке эндометрия при назначении ГЗТ не наблюдали отрицательных эффектов вследствие радикальной операции на ранней стадии.

Саркома матки

Саркомы матки – гетерогенная группа злокачественных новообразований, на которую в целом приходится около 5% случаев новообразований тела матки. Наиболее распространенным типом является карциносаркома, затем лейомиосаркомы и эндометриальные стромальные саркомы. Лейомиосаркомы считаются гормоннезависимыми опухолями, что позволяет сохранять яичники при проведении хирургического лечения у молодых пациенток с начальной стадией. Исследования по вопросу проведения ЗГТ у пациенток с лейомиосаркомой не проводились. Отдельные наблюдения говорят об отсутствии негативного влияния [54]. Карциносаркомы, которые относительно недавно стали рассматриваться как подтип недифференцированных эндометриальных карцином, потенциально связаны с гиперэстрогенизмом в отдельных случаях. Однако данных о безопасности применения ЗГТ при карциносаркомах нет. Низкодифференцированные эндометриальные стромальные саркомы являются гормонально зависимыми злокачественными новообразованиями. На их долю приходится около 0,2% гинекологических ЗНО, и в основном они встречаются у

молодых пре- и перименопаузальных пациенток. Существуют данные о взаимосвязи рисков возникновения заболевания и применения препаратов, стимулирующих овуляцию, а также при применении вспомогательных репродуктивных технологий. Пациентки с данным видом ЗНО, как правило, получают прогестогены или аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона для подавления гормонозависимого опухолевого роста после проведения гистерэктомии и сальпинго-оофорэктомии [43]. Несмотря на наличие отдельных наблюдений о пользе назначения заместительной терапии эстрогенами при метастатической эндометриальной стромальной саркоме [40], такая терапия противопоказана.

Рак шейки матки

Рак шейки матки является второй по частоте форме ЗНО и значимой причиной заболеваемости и смертности в развивающихся странах. Частота рака шейки матки достигает максимального пика к возрасту 45-49 лет. Плоскоклеточный рак составляет около 80%, аденокарцинома – 15%, адено-сквамозный рак – около 5%.

При проведении хирургического лечения яичники могут быть сохранены, поскольку частота метастазирования низка – 0,2% при стадии 1b и 2% при стадии 2b. Однако для аденокарцином частота метастазов в яичники значительно выше – около 4% для стадии 1b, поэтому многими клиницистами рекомендуется выполнять овариэктомию [50]. У пациенток с плоскоклеточным раком или аденокарциномой сохраненные яичники обычно перемещают из полости малого таза для предотвращения повреждения при лучевой терапии. Прекращение овариальной функции наступает, как правило, при подведении дозы в 20 Гр, однако это зависит от возраста и овариального резерва. В 20-28% случаев даже небольшая доза в 3 Гр приводит к развитию симптомов менопаузы. Плоскоклеточный рак шейки матки не считается гормонально зависимой опухолью. Заместительная гормонотерапия не играет роли в переносе или репликации ВПЧ. Существуют данные о защитном эффекте ЗГТ [15]. Однако, для аденокарциномы шейки матки данные носят несколько иной характер. Эпидемиологические данные указывают на повышение риска аденокарциномы матки при длительном применении оральных контрацептивов. Это объясняется влиянием 16-альфа-гидроксистерона, метаболита, стимулирующего пролиферацию и оказывающего воздействие в комплексе с онкогенным эффектом ВПЧ [52]. В исследовании по типу случай-контроль, проведенном Laseu, была продемонстрирована четкая связь между терапией эстрогеном и риском аденокарциномы шейки матки [32].

Однако, ни одно исследование не продемонстрировало негативное влияние ЗГТ на пациентов с плоскоклеточным раком шейки матки и аденокарциномой шейки матки. При проведении лучевой терапии у пациенток с сохраненной маткой при дозе в 45-50 Гр наступает полное и необратимое уничтожение эндометрия. Однако имеются наблюдения о сохранении резидуальных оча-

гов эндометрия в полости матки. Поэтому при выборе ЗГТ пациенткам с сохраненной маткой рекомендуется проводить комбинированную ЗГТ [16].

Рак вульвы

Рак вульвы составляет около 5% всех гинекологических ЗНО. Наиболее часто встречается у постменопаузальных женщин, средний возраст постановки диагноза – 65 лет. Однако в последнее время отмечается тенденция снижения медианы возраста развития рака вульвы и влагалища. Это связано с повышением частоты развития интраэпителиальной неоплазии, связанной с инфекцией вируса папилломы человека (ВПЧ – Human Papillomavirus).

Плоскоклеточный рак вульвы – доминирующий гистологический подтип, составляющий 90% всех случаев рака вульвы. Это гормоннезависимое ЗНО. Другие новообразования, такие как аденокарцинома, происходящая из бартолиновых желез, или болезнь Педжета, – редкое явление. Эпидемиологических данных о влиянии эстрогена при менопаузе на частоту интраэпителиальной неоплазии и инвазивного плоскоклеточного рака нет. Так же нет данных о том, что ЗГТ имеет негативный эффект на само течение заболевания. Системное и местное применение эстрогена считается безопасным при плоскоклеточном раке вульвы.

Гипотеза о роли эндокринно-обменных нарушений при дистрофических заболеваниях вульвы жива и является доказуемой, так как заболевание возникает на фоне хронической гипоэстрогении. Очевидно, что подключение ЗГТ в плане комплексного лечения фоновых и предраковых процессов вульвы (крауроз, лейкоплакия) дает желаемый результат – облегчение симптомов заболевания, улучшение трофики тканей, лучшее заживление после хирургического этапа лечения. Считается, что никакого негативного влияния на возможность проведения местной или системной заместительной гормонотерапии нет [8].

Рак влагалища

Рак влагалища составляет примерно 0,3% от общей доли гинекологических ЗНО. Плоскоклеточный рак – доминирующий гистологический подтип, второе место занимает аденокарцинома.

Плоскоклеточный рак влагалища чаще всего встречается у постменопаузальных женщин и крайне редко – в молодом возрасте. Плоскоклеточный рак, как правило, ассоциирован с инфекцией ВПЧ, крайне редко эти опухоли являются радио-индуцированными. Плоскоклеточный рак влагалища считается гормоннезависимым раком. Аденокарциномы преобладают у женщин моложе 20 лет. Отмечено влияние диэтилstilбестрола на возникновение светло-клеточного типа. Насколько безопасна ЗГТ у таких пациенток, неизвестно, так как пик экспозиции канцерогенного вещества пришелся на 70-е годы и подвергшиеся воздействию вещества женщины пока не достигли менопаузы.

Современные рекомендации

Рекомендации по ЗГТ подробно обсуждаются и опубликованы Международным Обществом по Менопаузе (International Menopause Society, IMS), поэтому остановимся на основных:

- У женщин с преждевременной овариальной недостаточностью систематический прием ГЗТ рекомендован вплоть до физиологического среднего статистического возраста наступления менопаузы.

- Выбор ГЗТ показан для улучшения качества жизни и других показателей здоровья, с учетом персональных факторов риска, таких как возраст, время, прошедшее с начала менопаузы, риск венозной тромбоэмболии, инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца.

- Доза и продолжительность ГЗТ должна быть индивидуальной и сопоставимой с целями лечения и купированием симптомов.

- Эстроген – единственный системный лекарственный агент (вещество), который подходит у женщин после гистерэктомии. Защитить эндометрий возможно с помощью добавления микродозами прогестерона (прогестинов).

- ГЗТ остается наиболее эффективной терапией вазомоторных симптомов и атрофии урогенитального тракта.

- ГЗТ остается самой эффективной терапией тяжелых менопаузальных симптомов и является самым благоприятным до возраста 60 лет или в течение 10 лет после менопаузы.

- ГЗТ является эффективным инструментом для профилактики переломов у женщин группы риска (до возраста 60 лет).

- ГЗТ не увеличивает случаи коронарных заболеваний у женщин моложе 60 лет или в течение 10 лет после наступления менопаузы.

- низкие дозы терапии эстрогенов при местном применении показаны и предпочтительны у женщин, у которых присутствует такие симптомы: вагинальная сухость или дискомфорт.

- Риск рака молочной железы у женщин старше 50 лет ассоциирован с ГЗТ и является мультифакторным.

Увеличение риска рака молочной железы первично связано с добавлением прогестагена в терапию эстрогенов и с продолжительностью его использования. Сам по себе риск рака молочной железы при назначении ГЗТ мал, и этот риск еще более снижается, когда терапию заканчивают. Недостаточно достоверных исследований, показывающих безопасность использования такой схемы ГЗТ у женщин с раком молочной железы: терапия эстрогеном или эстроген-прогестоген.

- Риск венозной тромбоэмболии и инфаркта, инсульта увеличивается при приеме оральных ГЗТ препаратов, но абсолютный риск очень низкий до возраста 60 лет.

- Обсервационные (эпидемиологические) исследования указывают на низкий риск при применении трансдермальной терапии эстрогенами.

- Случаи венозной тромбоэмболии у азиатских женщин, принимающих ГЗТ, особенно низкие.

Треть жизни женщины проходит в «эстроген-дефицитном» состоянии. ГЗТ улучшает качество жизни в этом периоде, снижая риск переломов из-за сниженной плотности костной ткани, коронарных заболеваний, а так же облегчая симптомы менопаузы.

Конъюгированные эстрогены (conjugated equine estrogen СЕЕ, Премарин, Гормоплекс, Эстрофеминал) эффективны для облегчения как ранних, так и поздних климактерических симптомов, имеют положительный эффект на жировую и костную ткань, низкую стоимость, однако чаще вызывают побочные эффекты.

Тиболон (Tibolone) – синтетический стероид, обладающий андрогенными, гестогенными и эстрогенными свойствами. Благодаря ему достигается эффект при ранних и поздних симптомах менопаузы, предотвращая потерю костной ткани без стимуляции эндометрия и ткани молочной железы, обеспечивая дополнительный положительный андрогенный эффект на настроение и либидо. Отрицательные эффекты могут возникнуть, но их число крайне мало. Отмечается возможное протективное влияние «Тиболона» в отношении рака молочной железы. Он наиболее бли-

зок к идеальному препарату для ГЗТ, если бы не его стоимость.

Натуральный стероидный гормон дегидроэпиандростерон (dehydroepiandrosterone, DHEA) имеет цель улучшить качество жизни женщины после 45 лет, нивелируя ранние и поздние климактерические симптомы, особенно депрессивную симптоматику, улучшая либидо, восстанавливая эмоционально-психическую сферу в целом. Однако, его стоимость и андрогенный эффект ограничивают его применение как препарата для длительного применения. Наиболее популярны современные комбинированные препараты «Анжелик», «Фемостон», а также трансдермальные формы эстрогенов, например «Климара», «Овестин» местного применения.

В поиске идеального компромисса выбора показаний, длительности приема и выбора самих препаратов для ГЗТ необходимо реалистично осознавать все возможные как положительные, так и отрицательные эффекты и последствия. Несмотря на рекомендации Международного Общества Менопаузы и принятого консенсуса касательно важности ГЗТ, возможно, некоторые женщины в силу разных предрассудков откажутся от предложенной схемы ГЗТ, в таком случае могут быть рекомендованы альтернативные схемы терапии, а также коррекция режима питания и образа жизни.

Список литературы

1. Anderson G, Limacher M., Assaf A., Bassford T., Beresford S., Black H. et al. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial // JAMA. – 2004. – Vol.291. – P.1701-1712.
2. Ayhan A., Taskiran C., Simsek S., Sever A. Does immediate hormone replacement therapy affect the oncologic outcome in endometrial cancer survivors? // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2006. – Vol.16 – P.805–808.
3. Baker D. Estrogen-replacement therapy in patients with previous endometrial carcinoma // Compr Ther. – 1990. – Vol.16. – P.28-35.
4. Bebar S., Ursic-Vrscaj M. Hormone replacement therapy after epithelial ovarian cancer treatment // Europ. J. Gynecol. Oncol. – 2000. – Vol.21 – P.192–196.
5. Benshushan A., Rojansky N., Chaviv M. et al. Climacteric symptoms in women undergoing risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy // Climacteric. – 2009. – Vol.25 – P.1–6.
6. Billmire, D., Vinocur C., Rescorla F. et al. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study // J. Pediatr. Surg. – 2004. – Vol.39 – P.424–429.
7. Breda A., Blaakжр J. Hormone replacement therapy after salpingo-oophorectomy in BRCA 1/2 mutation carriers does not increase the risk of breast cancer // Ugeskr Laeger. – 2014. – Vol.176(38).
8. Brodrick B., Belkin Z., Goldstein AT. Influence of treatments on prognosis for vulvar lichen sclerosis: facts and controversies // Clin Dermatol. – 2013. – Vol.31(6) – P.780-786.
9. Bryant G. Administration of estrogens to patients with a previous diagnosis of endometrial adenocarcinoma // South Med J. – 1990. – Vol.83 – P.725-726.
10. Chapman J., DiSaia P., Osann K., Roth P., Gillotte D., Berman M. Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors // Am. J. Obstet Gynecol. – 1996. – Vol.175 – P.1195-1200.
11. Coughlin, S., Giustozzi A., Smith S., Lee N.C. A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer // J. Clin. Epidemiol. – 2000. – Vol.53. – P.367–375.
12. Creasman W., Henderson D., Hinsbaw W., Clarke-Pearson D. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer // Obstet Gynecol. – 1986. – Vol.67 – P.326-330.
13. Dubey R., Imtuburn B., Barton M., Jackson E. Vascular consequences of menopause and hormone therapy: importance of timing of treatment and type of estrogen // Cardiovasc Res. – 2005. – Vol.66 – P.295-306.
14. Eeles R., Tan S., Wiltshaw E. et al. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer // BMJ. – 1991. – Vol.302 – P.259–262.

15. *Ferenczy A, Gelfand MM, Franco E, Mansour N.* Human papillomavirus infection in post menopausal women with and without hormone therapy // *Obstet. Gynecol.* – 1997. – Vol.90 – P.7–11.
16. *Fournier A, Dossus L, Mesrine S, Vilier A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Chabbert-Buffet N.* Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992-2008 // *Am. J. Epidemiol.* – 2014. – Vol.80(5) – P.508-517.
17. *Gallup D, Stock R.* Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger // *Obstet. Gynecol.* – 1984. – Vol.64 – P.417–420.
18. *Garg P, Kerlikowske K, Subak L, Grady D.* Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* – 1998. – Vol.92 – P.472–479.
19. *Gotlieb W, Cbetrit A, Menczer J. et al.* Demographic and genetic characteristics of patients with borderline ovarian tumors as compared to early stage invasive ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* – 2005. – Vol.97 – P.780–783.
20. *Grady D, Gebrestadik T, Kerlikowske K, Ernstr V, Petitti D.* Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* – 1995. – Vol.85 – P.304–313.
21. *Grodstein F, Stampfer M.* Estrogen for women at varying risk of coronary disease // *Maturitas.* – 1998. – Vol.30 – P.19-26.
22. *Grodstein F, Stampfer M.* The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women // *Prog Cardiovasc Dis.* – 1995. – Vol.38. – P.199-210.
23. *Grodstein F, Stampfer M, Manson J, Colditz G, Willett W, Rosner B. et al.* Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol.335. – P.453-461.
24. *Grosse Y, Baan K, Straif B, Secretan F, Ghissassi E, Bouvard V, Benbrahim-Talée L, Guba N, Galichet L, Coglianò V.* and WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. 2009. A review of human carcinogens-Part A: Pharmaceuticals // *Lancet Oncology.* – Vol.10 – P.13–14.
25. *Guidozzi F, Daponte A.* Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: a randomised control trial // *Cancer.* – 1999. – Vol.86 – P.1013–1018.
26. *Heaps J, Nieberg R, Berek, J.* Malignant neoplasms arising in endometriosis // *Obstet. Gynecol.* – 1990. – Vol.75 – P.1023–1028.
27. *Hlatky M, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley M.* Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial // *JAMA.* – 2002. – Vol.287 – P.591–597.
28. *Hodis H, Mack W.* A “window of opportunity:” the reduction of coronary heart disease and total mortality with menopausal therapies is age- and time-dependent // *Brain Res.* – 2011. – Vol.1379. – P.244-252.
29. *Hodis H, Mack W.* Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease in perspective // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol.51 – P.564–580.
30. *Jemal A, Bray F, Center M, Ferlay J, Ward E, Forman D.* Global cancer statistics // *CA Cancer J Clin.* – 2011. – Vol.61(2). – P.69–90.
31. *Jemal A, Siegel R, Ward E. et al.* Cancer Statistic // *CA Cancer J. Clin.* – 2009. – Vol.59 – P.225–249.
32. *Lacey J, Brinton L, Barnes, W. et al.* Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix // *Gynecol. Oncol.* – 2000. – Vol.77. – P.149–154.
33. *Lee R, Burke T, Park R.* Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma // *Gynecol Oncol.* – 1990. – Vol.36 – P.189-191.
34. *MacLennan A, Lester S, Moore V.* Oral estrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes: a systematic review // *Climacteric.* – 2001. – Vol.4 – P.58–74.
35. *Mascarenhas C, Lambe M, Bellocco R. et al.* Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival // *J. Cancer.* – 2006. – Vol.119. – P.2907–2915.
36. *Miller K, Biller B, Beauregard C, Lipman J, Jones J, Schoenfeld D. et al.* Effects of testosterone replacement in androgen-deficient women with hypopituitarism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol.91. – P.1683-1690.
37. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position paper of the North American Menopause Society // *Menopause.* – 2012. – Vol.19. – P.257-271.
38. *Parker H, Broder M, Chang E. et al.* Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurse’s health study // *Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol.113. – P.1027–1037.
39. *Persson I, Yuen J, Bergkvist L, Schairer C.* Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen–progestin replacement therapy—long term follow-up of a Swedish cohort // *J. Cancer.* – 1996. – Vol.67. – P.327–332.
40. *Pink D, Lindner T, Mrozek A. et al.* Harm or benefit of hormone replacement in metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma: Single centre experience with 10 cases and review of literature // *Gynecol. Oncol.* – 2006. – Vol.101 – P.464–469.

41. Prentice R, Langer R, Stefanick M, Howard B, Pettinger M, Anderson G, Barad D, Curb J, Kotchen J, Kuller L, Limacher M, Wactawski-Wende J. Combined analysis of Women's Health Initiative observational and clinical trial data on postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease // *Am. J. Epidemiol.* – 2006. – Vol.163. – P.589–599.
42. Prentice R, Langer R, Stefanick M, Howard B, Pettinger M, Anderson G, Barad D, Curb J, Kotchen J, Kuller L, Limacher M, Wactawski-Wende J. Combined postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease: toward resolving the discrepancy between observational studies and the Women's Health Initiative clinical trial // *Am. J. Epidemiol.* – 2005. – Vol.162. – P.404–414.
43. Reich O, Regauer S. Hormonal therapy of endometrial stromal sarcoma // *Curr. Opin. Oncol.* – 2007. – Vol.19 – P.347–352.
44. Reis L, Melbert D, Krapcho M. SEER Cancer statistics Review, 1975–2005. NCI, Bethesda, MD – 2008.
45. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., LaCroix A.Z., Kooperberg C., Stefanick M.L. et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. 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. – P.321–333.
46. Rossouw J, Prentice R, Manson J, Wu L, Barad D, Barnabei V, Ko M, LaCroix A, Margolis K, Stefanick M. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause // *JAMA.* – 2007. – Vol.297 – P.1465–1477.
47. Salpeter S, Walsb J, Greyber E, Salpeter E. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women: a meta-analysis // *J. Gen Intern. Med.* – 2006. – Vol.21. – P.363–366.
48. Schierbeck L, Rejnmark L, Tofteng C, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L. et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial // *BMJ.* – 2012. – Vol.345.
49. Schneider A, Zainer C, Kubat C, Mullen N, Windisch A. The breast cancer epidemic – P. 10 facts // *Linacre Q.* – 2014 – Vol.81(3). – P.244–277.
50. Shimada M, Kigawa J, Nishimura R. et al. Ovarian metastasis in cancer of the uterine cervix // *Gynecol. Oncol.* – 2006. – Vol.101. – P.234–237.
51. Singh P, Oehler M.K. Hormone replacement after gynaecological cancer // *Maturitas.* – 2010. – Vol.65. – P.190–197.
52. Smith J, Green J, Berrington de Gonzalez A. et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review // *Lancet.* – 2003. – Vol.361 – P.1159–116.
53. Suriano K, McHale M, McLaren C, DiSaia P.J. Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study // *Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol.97 – P.555–560.
54. Ursic-Vrscaj M. Hormone replacement therapy after uterine leiomyosarcoma treatment. Case reports // *Europ. J. Gynaecol. Oncol.* – 1999. – Vol.20. – P.379–382.
55. Wang P, Chang C. Androgens and ovarian cancers // *Europ. J. Gynecol. Oncol.* – 2004. – Vol.25. – P.157–163.
56. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология: Традиции, современность и перспективы. – СПб.: Наука, 2004. – С.120–131.