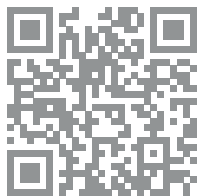
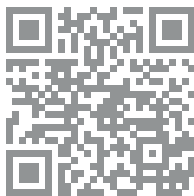




Maturitas
148 (2021) 55–61



Journal homepage



Contents lists
available at
ScienceDirect



Локальные эстрогены и негормональные средства для лечения постменопаузальной вульвовагинальной атрофии: клиническое руководство European Menopause and Andropause Society (EMAS)

Анжелика Линден Хиршберг

Отделение женского и детского здоровья Каролинского института и отделение гинекологии и репродуктивной медицины больницы Каролинского университета, Стокгольм, Швеция

Йоханнес Битцер

Отделение акушерства и гинекологии, Университетская клиника, Базель, Швейцария

Антонио Кано

Кафедра педиатрии, акушерства и гинекологии, Университет Валенсии и Институт медицинских исследований INCLIVA, Валенсия, Испания

Юлиана Чаусу

Отделение акушерства и гинекологии I, Университет медицины и фармации Кэрл Давила, Клиническая больница И. Кантакузино, Бухарест, Румыния

Петер Чедрауи

Интегральный институт исследований и инноваций в области здравоохранения (ISAIN), факультет медицинских наук, Католический университет Сантьяго-де-Гуаякиль, Гуаякиль, Эквадор

Фатих Дурмушоглу

Стамбульская международная медицинская школа Medipol, Стамбул, Турция

Ристо Эрккола

Отделение акушерства и гинекологии, Центральная университетская больница, Турку, Финляндия

Димитриос Г. Гулис

Отделение репродуктивной эндокринологии, Первое отделение акушерства и гинекологии, Медицинский факультет, Университет Аристотеля в Салониках, Греция

Людвиг Кизель

Отделение гинекологии и акушерства, Мюнстерский университет, Мюнстер, Германия

Патрис Лопес

Поликлиника Сен-Эрблен, F 44819 Сент-Эрблен Франс и Университет Нанта F 44093 Нант Седекс, Франция

Амос Пайнс

Медицинский факультет Саклера, Тель-Авивский университет, Израиль

Мик ван Троценбург

Отделение акушерства и гинекологии, Университетская больница Санкт-Пельтен-Лилиенфельд, Австрия

Ирен Ламбриноудакис

Второй факультет акушерства и гинекологии, Афинский национальный университет имени Каподистрии, Греция

Маргарет Рис

Женский центр, больница Джона Рэдклиффа, Оксфорд, OX3 9DU, Великобритания

Резюме

Введение: Вульвовагинальная атрофия (ВВА) - это хроническое заболевание, вызванное дефицитом эстрогена. ВВА возникает примерно у 50% женщин в постменопаузе, снижая их общее качество жизни, качество сексуальной жизни и личных отношений.

Цель: Цель данного клинического руководства - изложить индивидуальный подход к лечению ВВА с помощью локальных эстрогенов и негормональных препаратов.

Материалы и методы: Обзор литературы и консенсус экспертных мнений.

Краткие рекомендации: Подход к ведению пациенток с ВВА должен быть индивидуальным. Локальные эстрогены в низких дозах эффективны в лечении недержания мочи и предотвращении рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей. Женщинам не следует отказываться в длительном применении эстрогенов местного действия, если они считают, что это лечение принесет им пользу, поскольку имеются обнадеживающие данные по безопасности.

Негормональные препараты (лубриканты и увлажняющие средства) должны быть первой линией лечения ВВА у женщин, получающих адъювантную эндокринную терапию по поводу гормонозависимого рака. Их можно использовать долгое время.

1. Введение

Вульвовагинальная атрофия (ВВА), компонент генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС), обусловлена дефицитом эстрогенов и характеризуется такими симптомами, как сухость, жжение, зуд и диспареуния [1]. Установлено отрицательное влияние ВВА на общее качество жизни, качество сексуальной жизни и личных отношений женщины [2]. ГУМС/ВВА включает также заболевания мочевыводящей системы, такие как частое мочеиспускание, urgentное недержание мочи и рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей. [1]. В настоящем руководстве мы сосредоточимся на генитальных симптомах и обсудим лечение ВВА.

Симптомы ВВА, как правило, возникают после менопаузы, хотя возможно их возникновение и у женщин и в пременопаузе (*отрезок жизни от первой до последней менструации. прим. Российской ассоциации по менопаузе*), и перименопаузе. Согласно данным эпидемиологических исследований, около 50% женщин старше 60 лет в периоде постменопаузы испытывают симптомы ВВА как естественное физиологическое последствие гипоэстрогении [3,4]. В периоде пременопаузы местные симптомы гипоэстрогении могут возникать при лактации [5], а также ассоциироваться с гипоталамической аменореей

и гиперпролактинемией [6]. ВВА обычно возникает и при лечении рака, включающем лучевую терапию, химиотерапию и адъювантную эндокринную терапию, такую как тамоксифен и ингибиторы ароматазы [7].

Первоначальный диагноз ВВА часто устанавливают на основании жалоб, так как клиническое обследование может быть болезненным. Тем не менее, клиническое обследование проводить необходимо, если симптомы не поддаются лечению, или если есть патологическое кровотечение или подозрение на патологию. Клинические признаки ВВА включают уплотнение складок или истончение, сухость, бледность, хрупкость слизистой и наличие петехий на слизистой оболочке влагалища. Диагноз подтверждается при показателе pH влагалища более 5 и обнаружении преимущественно незрелых (парабазальных) клеток влагалищного эпителия и пониженном количестве лактобацилл в мазках влагалищного отделяемого. Следует проводить дифференциальную диагностику с инфекцией, воспалением, склерозирующим лихеном вульвы и вульварной интраэпителиальной неоплазией [8,9].

Наиболее беспокоящими симптомами являются сухость влагалища и диспареуния [10]. Кроме того, многие исследования показали значительное влияние ВВА

на межличностные отношения и качество жизни, особенно у сексуально активных женщин [2,4,11]. Однако, несмотря на высокую распространенность ВВА и ее влияние на качество жизни, состояние часто остается недиагностированным, поскольку пациентки редко сообщают о симптомах ВВА, что приводит к недостаточному или несвоевременному лечению [12,13].

В 2012 г. EMAS опубликовало рекомендации по терапии постменопаузальной вагинальной атрофии локальными эстрогенами в низких дозах [14]. В обновленном руководстве 2021 года учтены как рекомендации 2012 года, так и новые исследования, и представлен обзор лечения ВВА локальными эстрогенами и негормональными средствами.

Настоящее руководство не включает рекомендации по использованию локальных андрогенов, оспеми-

фена, окситоцина, лазерной терапии или методов комплементарной и альтернативной медицины. Отдельно рассмотрен вопрос лечения женщин, перенесших рак молочной железы, гинекологический рак и имеющих сердечно-сосудистые заболевания. Обратите внимание, что доступность отдельных препаратов, обсуждаемых в руководстве, варьируется в различных странах. Следует помнить о хроническом течении постменопаузальной ВВА и о возобновлении симптомов после прекращения терапии. Поэтому стратегия лечения должна быть долгосрочной, без необоснованного ограничения длительности использования локальной терапии. Ее можно продолжать, пока женщина считает, что польза для нее перевешивает риски. Женщины не должны молча страдать, и решения, касающиеся терапии, следует принимать на индивидуальной основе.

2. Методы

Был проведен поиск англоязычных публикаций в PubMed, вышедших до 11 апреля 2021 года, с использованием следующих ключевых слов: «вульвовагинальная атрофия», «сухость влагалища» и «диспареуния» в комбинации со словосочетаниями «локальные эстрогены», «вагинальные эстрогены», «негормональная вагинальная терапия» «вагинальные лубриканты» и «увлажняющие вагинальные средства». Аналогичную поисковую стратегию

также применяли в отношении конкретных групп пациенток, а именно пациенток с раком молочной железы, раком эндометрия, раком яичников, раком шейки матки и женщин с повышенным риском венозного тромбоза и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Среди результатов поиска выбирали систематические обзоры и метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) и опубликованные более ранние позиции.

3. Локальные эстрогены

Локальные эстрогены используются уже много лет. К ним относятся: таблетки, кольца и капсулы, содержащие эстрадиол; пессарии, кремы, гели и вагинальные капсулы с эстриолом; проместриен; конъюгированные эстрогены. Доступность конкретных препаратов различна во всем мире. При использовании низких доз локальных эстрогенов нет необходимости добавлять прогестагены для защиты эндометрия или предлагать рутинный мониторинг толщины эндометрия [15]. Наиболее распространенная схема лечения локальными эстрогенами – это ежедневное применение в течение двух недель с последующим переходом на режим

введения дважды в неделю. Исключение составляет вагинальное кольцо, которое меняют каждые три месяца.

Как правило, после подбора оптимального для конкретной пациентки препарата следует использовать наименьшую из возможных доз в качестве начальной, с возможностью дальнейшей коррекции в зависимости от ответа на терапию [15]. Рекомендации по продолжительности использования различаются в зависимости от препарата, однако вагинальная атрофия – это хроническое состояние, которое

вирует после прекращения лечения. В 2020 году Европейское агентство по лекарственным средствам ограничило использование высокодозированных кремов, содержащих 100 мкг / грамм (или 200 мкг на дозу) эстрадиола, продаваемых в Европе, одним периодом лечения продолжительностью до 4 недель [16]. Однако в большинстве современных лицензированных вагинальных препаратах содержится очень низкая доза эстрогена, что приводит к минимальной системной абсорбции, при этом уровни циркулирующего эстрогена остаются в диапазоне, нормальном для постменопаузы (см. ниже). Следует отметить, что при вагинальном введении препарата, содержащего 10 мкг эстрадиола, дважды в неделю, общая годовая доза аналогична одной разовой суточной дозе системной пероральной терапии (1 миллиграмм) [17].

Эстроген не только увеличивает индекс созревания вагинального эпителия, но и снижает pH влагалища, увеличивает рост субэпителиальных капилляров, утолщает эпителий, повышает уровень вагинальной секреции, увеличивает трансвагинальную разность потенциалов и снижает плотность вегетативной и чувствительной иннервации влагалища [18].

3.1. Эффективность

Если ВВА является единственным симптомом дефицита эстрогенов, то локальные эстрогены в низкой дозе применяются изолированно. Возможно их применение в качестве дополнения к системной менопаузальной гормональной терапии (МГТ), если последняя не позволяет контролировать симптомы ВВА [15].

Эффект характеризуется дозозависимостью, и в экспериментальных условиях препараты эстрадиола оказывают более выраженный эффект, чем препараты, содержащие эстриол [19]. Однако Кокрановский систематический обзор 30 РКИ показал отсутствие доказательств неодинаковой эффективности различных интравагинальных эстрогенных препаратов, и, по сравнению с плацебо, все препараты уменьшали выраженность симптомов ВВА [20]. Напротив, 12-недельное рандомизированное контролируемое исследование показало, что ни вагинальные таблетки, содержащие 10 микрограмм эстрадиола, ни безрецептурный вагинальный увлажняющий крем не обеспечивают дополнительных преимуществ по сравнению с вагинальными таблетками и гелем плацебо в умень-

шении постменопаузальных вульвовагинальных симптомов [21]. Однако было признано, что исследование имело ограничения: небольшой размер выборки, короткая продолжительность лечения, конечные точки исследования, исключающие диспареунию, и использование нетрадиционного геля плацебо [22]. Самыми низкими документально подтвержденными дозами с доказанной эффективностью являются эстриол 30 мкг [23] и эстрадиол 4 мкг [24], оба вводятся два раза в неделю.

Также имеются данные о том, что местные эстрогены могут уменьшить симптоматику недержания мочи и предотвратить рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей [25, 26, 27, 28]. Качественных доказательств в поддержку использования вагинальных эстрогенов при стрессовом недержании мочи в постменопаузе недостаточно. Однако существуют убедительные доказательства относительно эффективности местных эстрогенов в лечении гиперактивного мочевого пузыря в постменопаузе [26,29]. Мета-анализ указывает на безопасность и эффективность локального эстрогена при лечении ургентного недержания мочи и гиперактивного мочевого пузыря. Напротив, системная МГТ может усугублять недержание мочи, хотя доказательная база для этого факта состоит в основном из крупных эпидемиологических исследований, изучающих использование системной МГТ в первую очередь для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза, и рассматривающих недержание мочи как вторичную конечную точку [25].

3.2. Безопасность

Обоснованием применения локальных эстрогенов служит доставка препарата непосредственно к ткани-мишени и минимизация системной абсорбции и, следовательно, потенциальных побочных эффектов. Первоначально при применении локальных эстрогенов может наблюдаться минимальная транзиторная системная абсорбция, о чем свидетельствует небольшое повышение уровня эстрогена в сыворотке в период старта терапии (пока слизистая оболочка влагалища еще атрофична), который падает до исходного по мере утолщения слизистой оболочки влагалища и перехода на поддерживающее введение дважды в неделю [24, 30]. Абсорбция дозозависима, и препараты эстриола не превращаются в более сильные эстрогены, эстрадиол или эстрон [19]. В этот

период могут возникнуть побочные эффекты, такие как болезненность молочных желез и усиление выделений из влагалища, но вагинальные кровотечения редки. Применение локальных эстрогенов также может быть связано с более высокой частотой вульвовагинальных грибковых инфекций [17,31].

Что касается безопасности, исследование здоровья медсестер показало, что за 18 лет наблюдения после поправки на ковариаты риски сердечно-сосудистых заболеваний, рака и перелома бедренной кости не различались у пациенток, использовавших (n = 896) и не использовавших (n = 52901) вагинальные эстрогены [32]. Другие крупные наблюдательные исследования и мета-анализы (подробнее будет обсуждено ниже) также обнадеживают в плане безопасности относительно рака, сердечно-сосудистых заболеваний и венозной тромбоэмболии, но РКИ до сих пор не проводилось.

3.2.1. Риск рака эндометрия

Доказательств повышенного риска рака эндометрия при применении локальных эстрогенов в низких дозах нет, что подтверждает отсутствие необходимости в сопутствующих гестагенах, хотя данные долгосрочных клинических исследований (продолжительностью более одного года) отсутствуют [33]. Недавние систематические обзоры, основанные как на РКИ, так и на наблюдательных исследованиях, подтверждают безопасность местного применения эстрадиола для эндометрия при сроке наблюдения до 52 недель [34,35]. Аналогично, систематический обзор, касающийся применения локального эстриола до 52 недель (0,5–1 миллиграмма на дозу) [36], и 30-недельное исследование вагинального геля со сверхнизкими дозами эстриола (30 микрограммов на дозу) [37] не выявили серьезных нежелательных явлений со стороны эндометрия, связанных с лечением. Данные более длительных наблюдений, например, из наблюдательного исследования Инициативы по охране здоровья женщин (45 663 женщины, средний период наблюдения 7,2 года), также подтвердили безопасность для эндометрия, поскольку не сообщалось о повышенном риске рака эндометрия у женщин, получавших лечение локальными эстрогенами по сравнению с теми, кто такого лечения не получал. [38]. Те же выводы были получены в исследовании здоровья медсестер с 18-летним периодом наблюдения. [32]. Однако при появлении вагинальных кровотечений

у женщин в постменопаузе, получавших локальный эстроген, всегда следует проводить дополнительное обследование [15].

3.2.2. Риск рака молочной железы

Крупные наблюдательные исследования не показали повышенного риска рака у пациенток, получавших локальные эстрогены, по сравнению с теми, кто их не получал. Исследование здоровья медсестер и наблюдательное исследование Инициативы по охране здоровья женщин не выявило повышенного риска рака молочной железы при применении локального эстрогена [32,38]. Мета-анализ, проведенный совместной группой по гормональным факторам при раке молочной железы (2019), основанный на 58 исследованиях с участием 568 814 женщин, не выявил повышенного риска рака молочной железы при применении вагинальных эстрогенов [39].

3.2.3. Риск венозной тромбоэмболии и сердечно-сосудистых заболеваний

Данные наблюдательных исследований подтверждают, что лечение локальными эстрогенами не связано с повышенным риском венозной тромбоэмболии или сердечно-сосудистых заболеваний. Кокрановский обзор 2016 г. не сообщал об увеличении риска венозной тромбоэмболии [20]. Кроме того, крупные наблюдательные исследования, такие как «Исследование здоровья медсестер», «Инициатива по охране здоровья женщин» и базы данных общей практики Великобритании [32,38,40] и систематический обзор [35], не показали повышенного риска венозного тромбоза. Наблюдательное исследование Инициативы по охране здоровья женщин также показало, что женщины, получавшие локальные эстрогены, имели более низкий риск ишемической болезни сердца после поправок на ковариаты [38]. Кроме того, финское общенациональное когортное исследование также показало снижение риска сердечно-сосудистой смертности при применении вагинального эстрогена [41]. Однако, по данным Исследования здоровья медсестер, риски всех значительных сердечно-сосудистых исходов были аналогичными у женщин, получавших и не получавших вагинальные эстрогены [32]. До сих пор ни одно клиническое исследование не изучало влияние вагинального эстрогена на сердечно-сосудистые события.

4. Негормональные лубриканты и увлажняющие средства.

Некоторые женщины не могут использовать местные эстрогены, например, те, кто получает адъювантную гормональную терапию по поводу рака молочной железы и других гормонозависимых онкологических заболеваний репродуктивной системы. Некоторые пациентки неохотно используют препараты на основе гормонов. Этим женщинам можно рекомендовать негормональные вагинальные лубриканты и увлажняющие средства. Лубриканты обычно используют эпизодически в соответствии с сексуальной активностью. Они могут быть на основе воды, масла, силикона или гиалуроновой кислоты, а также содержать другие ингредиенты, такие как облепиховое масло, алоэ вера и 18β-глицирретовая кислота [42]. Лубриканты, как правило, дают только временное облегчение симптомов; для более длительного эффекта их следует применять чаще, перед половым актом необходимо повторное введение. Увлажняющие средства обычно используются регулярно, а не эпизодически в связи с сексуальной активностью. Они могут содержать биоадгезивный полимер на основе поликарбофилов, который прикрепляется к муцину и эпителиальным клеткам на стенке влагалища и удерживает воду. В настоящее время нет доказательных данных о противопоказаниях к использованию лубрикантов и увлажняющих кремов женщинами, принимающими системные или локальные эстрогены [15]. Однако следует учитывать возможные взаимодействия с другими препаратами, применяемыми вагинально [17].

4.1. Эффективность

Влагалищные лубриканты и увлажняющие средства уменьшают выраженность сухости влагалища и диспареунии, хотя их эффективность оценивали лишь в нескольких крупных долгосрочных исследованиях [43]. Однако на сегодняшний день нет доказательств того, что они уменьшают недержание мочи или предотвращают инфекции мочевыводящих путей. Рандомизированное двойное слепое исследование показало, что использование лубрикантов было связано с более высоким уровнем сексуального удовольствия и удовлетворения по сравнению с отсутствием использования [44]. То же исследование также показало, что лубриканты на водной основе

были связаны с меньшим количеством генитальных симптомов, чем лубриканты на основе силикона [44].

В ходе 12-недельного рандомизированного контролируемого исследования был протестирован гель, содержащий лактат (для поддержания pH влагалища около 4) у женщин, перенесших рак молочной железы. Сухость влагалища и диспареуния более значительно уменьшились в группе женщин, использующих гель с лактатом по сравнению с плацебо [45]. Кроме того, было отмечено снижение pH влагалища и увеличение индекса созревания вагинального эпителия. Хотя вульвовагинальное раздражение и ощущение жжения были более распространенными в группе, получавшей гель с лактатом, все побочные эффекты выявлялись в легкой или средней степени тяжести.

В нерандомизированном исследовании с участием одной группы оценивали эффективность и безопасность вагинальных пессариев с гиалуронатом в течение 12 недель лечения ВВА у 40 женщин в постменопаузе [46]. Лечение показало уменьшение выраженности симптомов и объективных признаков ВВА без каких-либо серьезных побочных эффектов.

В краткосрочных РКИ сравнивали средства на основе гиалуроновой кислоты и эстрогена. Одно испытание, сравнивающее эффект вагинальных таблеток гиалуроновой кислоты и вагинальных таблеток эстрадиола (25 микрограммов на дозу) в течение 8 недель, показало, что эффективность гиалуроновой кислоты выше, чем при отсутствии лечения, но ниже, чем в группе эстрадиола [47]. Аналогичным образом, Chen et al (2013) сравнили эффективность и безопасность вагинального геля с гиалуроновой кислотой и крема с эстриолом (0,5 мг эстриола на дозу) у женщин в постменопаузе в 30-дневном рандомизированном открытом исследовании [48]. В обеих группах уменьшились симптомы сухости влагалища без существенной разницы между группами. Частота улучшения составила 84,44% и 89,42% в группах геля с гиалуроновой кислотой и крема с эстриолом соответственно.

В систематическом обзоре на основании данных РКИ, а также проспективных обсервационных исследований сделан вывод, что вагинальная терапия эстрогенами превосходит негормональную терапию в уменьшении симптомов ВВА [49]. Необходимы крупные рандомизированные долгосрочные исследования в этой области.

4.2. Безопасность

Лубриканты и увлажнители могут в некоторых случаях вызывать раздражение влагалища и повышать восприимчивость к таким инфекциям, как кандидоз и бактериальный вагиноз [43]. Средства различаются

по составу, осмоляльности и pH, и существуют опасения по поводу потенциальных неблагоприятных воздействий на эпителиальные клетки слизистой оболочки влагалища, наблюдаемых в основном на моделях *in vitro* или на животных [50]. Кроме того, лубриканты на нефтяной основе и детское масло могут нарушить целостность презервативов. Это важно, когда презервативы используются для контрацепции и / или для предотвращения инфекций, передаваемых половым путем [51]. Необходимы большие долгосрочные наблюдательные и / или рандомизированные исследования, подобные тем, которые были проведены для локальных эстрогенов.

5. Локальная терапия у женщин, перенесших онкологическое заболевание органов репродуктивной системы

5.1. Рак молочной железы

Женщины, получающие адъювантную гормональную терапию и / или химиотерапию по поводу рака молочной железы, обычно сообщают о сухости влагалища и других симптомах ВВА. Сообщалось, что ВВА встречается у 50-75% таких женщин [52]. Ингибиторы ароматазы связаны с более тяжелыми симптомами ВВА, чем тамоксифен; они могут вызывать диспареунию, нарушения выработки смазки и патологии мочевыводящих путей, а также отрицательно влиять на качество жизни [52]. Стандартная продолжительность лечения ингибиторами ароматазы – пять лет; однако недавно сообщалось, что продление лечения до 10 лет увеличивает выживаемость по сравнению с плацебо [53].

Негормональные лубриканты и увлажнители следует рассматривать в качестве лечения первой линии из-за опасений относительно системной абсорбции локальных эстрогенов [54,55]. Сообщалось о более высокой абсорбции при более высоких дозах вагинального эстрадиола (25 мкг, 10 мкг), чем при наименьшей доступной дозе (4 мкг) [54]. В исследовании Kendall et al. изучали дозу 25 микрограммов [55].

Абсорбция выше, если препарат эстрогена располагается выше во влагалище [54]. Однако мета-анализ 11 исследований показал, что вагинальное введение эстрогенов женщинам в постменопаузе большим раком молочной железы в анамнезе не связано с системной абсорбцией половых гормонов после 8 недель лечения [56]. Препараты, рассмотренные в мета-анализе, содержали эстрадиол, эстриол или тестостерон. Кроме того, исследование Blissafe с участием женщин, принимавших ингибиторы ароматазы, рандомизированных для получения либо вагинального эстриола (0,005% эстриола, разовая доза 50 мкг), либо плацебо в течение 12 недель, показало уменьшение выраженности симптомов и отсутствие значительного влияния на уровни гонадотропинов, эстрадиола или эстрона [57,58]. Гель наносили один раз в день в течение первых 3 недель, а затем дважды в неделю в течение 4-12 недель. У женщин, получавших вагинальный гель с 0,005% эстриолом, уровень эстриола несколько повышался на 1 и 3 неделе с последующим снижением до нормальных значений к 12 неделе; эстрадиол и эстрон оставались ниже предела количественного определения почти во всех образцах [58].

Что касается риска рецидива, то исследование случай-контроль с использованием Базы данных исследований общей практики Соединенного Королевства показало, что после 3,5 лет наблюдения лечение локальными эстрогенами не было связано с увеличением частоты рецидивов рака молочной железы у женщин, принимавших ингибиторы ароматазы или тамоксифен [59]. В когорту вошли женщины с впервые диагностированным раком молочной железы, которые получали по крайней мере один рецепт на ароматазу или тамоксифен в период с 1 января 1998 г. по 30 июня 2008 г. Всего в исследовании участвовало 13 479 женщин, из которых 2673 получали ингибиторы ароматазы и 10 806 получали тамоксифен; в общей сложности 271 из этих женщин также получали кремы и вагинальные таблетки с эстрогеном для местного применения.

Таким образом, при неэффективности негормональных средств можно рассмотреть вопрос о назначении локального эстрогена**, хотя данные по безопасности его применения у выживших после рака молочной железы ограничены. Менее активный эстроген эстриол может быть предпочтительнее эстрадиола, и следует использовать самые низкие доступные дозы. Конкретные решения должны приниматься совместно с онкологом, наблюдающим пациентку, с учетом неопределенностей и баланса преимуществ и рисков.

5.2. Гинекологический рак

Лечение должно быть индивидуализированным с учетом типа опухоли, ее стадии и гормонозависимости [60,61].

5.2.1. Рак эндометрия и саркомы матки **

В большинстве случаев рак эндометрия диагностируется после менопаузы, но также может возникать и у более молодых женщин, например, у пациенток с синдромом Линча, синдромом поликистозных яичников или страдающих ожирением. Большинство видов рака эндометрия диагностируются на ранней стадии (I – II стадии по классификации Международной федерации гинекологии и акушерства [FIGO]) и имеют

хороший общий прогноз с 5-летней выживаемостью более 85% [60]. Лечение обычно включает гистерэктомию и двустороннюю овариэктомию и / или лучевую терапию и может повлиять на сексуальную функцию [62].

Хотя имеющиеся данные ограничены, на текущий момент нет никаких доказательств повышенного риска рецидива рака эндометрия при применении локальных эстрогенов [60,63]. Напротив, саркомы матки могут быть гормонозависимыми, однако нет данных клинических испытаний, которые можно было бы использовать в практике у пациенток с опухолями, не содержащими рецепторы к стероидным гормонам [60].

5.2.2. Рак яичников, маточной трубы и брюшины

Три основных типа злокачественных новообразований яичников - это эпителиальный (90% случаев) рак, герминогенные опухоли (3%) и опухоли стромы полового тяжа (2%). Поскольку рак маточной трубы, первичный рак брюшины и эпителиальный рак яичников имеют одну и ту же геномную сигнатуру, эти три типа рака рассматривают вместе. На момент постановки диагноза около 20% пациенток находятся в периоде пременопаузы. Лечение обычно включает гистерэктомию и двустороннюю сальпингоофорэктомию, химиотерапию и лучевую терапию. В целом, представляется, что введение эстрогенов не вызывает вреда и не снижает общую выживаемость или выживаемость без заболевания у женщин с несерьезным эпителиальным раком яичников и герминогенными опухолями, хотя доказательства ограничены [60]. Необходимо соблюдать осторожность у женщин с серьезными и гранулезно-клеточными опухолями из-за их гормонозависимости [64].

5.2.3. Рак шейки матки, влагалища и вульвы

Учитывая, что плоскоклеточный рак шейки матки, влагалища и вульвы не считается гормонозависимым, противопоказаний к применению локальных эстрогенов, основанных на доказательных данных, нет. Как и в случае рака эндометрия, сексуальная функция после операции может быть нарушена [65,66].

** согласно инструкциям к зарегистрированным на сегодняшний день в РФ эстроген-содержащим препаратам для локальной терапии ВВА (эстриол в монотерапии, а также в составе комбинированных препаратов) рак молочной железы, рак эндометрия и другие эстроген-зависимые опухоли являются противопоказанием для их применения. (прим. Российской ассоциации по менопаузе)

Эстрогеновые рецепторы часто (39%) экспрессируются в аденокарциномах шейки матки, хотя их экспрессия не коррелирует с клинико-патологическими параметрами и не влияет на общую выживаемость и выживаемость без заболевания [67,68]. По данным ограниченных исследований не было обнаружено значительных различий в частоте рецидивов или выживаемости [60] при использовании эстроге-

нов после лечения плоскоклеточного рака шейки матки. В настоящее время нет данных о безопасности для женщин, подвергшихся внутриутробному воздействию диэтилстильбестрола, которое связано с повышенным риском светлоклеточного рака влагалища и шейки матки [69].

6. Заключение

Подход к лечению ВВА должен быть индивидуальным. Доступные методы лечения включают как локальные эстрогены в низких дозах, так и негормональные препараты. Последние следует выбирать в качестве первой линии терапии ВВА у женщин, получающих адъювантную терапию по поводу гормонозависимого рака. ВВА в постменопаузе – это хроническое состояние, симптомы которого рецидивируют после прекращения терапии. Не следует отказывать пациенткам

в длительном применении локальных эстрогенов, если они чувствуют, что это лечение приносит им пользу, поскольку имеются обнадеживающие данные по безопасности. Локальные эстрогены не только уменьшают симптомы ВВА, но также эффективны для уменьшения проявлений недержания мочи и рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей.

Авторы

Анжелика Линд'ен Хиршберг подготовила черновой вариант рекомендаций, который был разослан всем другим названным авторам для комментариев и одобрения; процесс подготовки координировали Маргарет Рис и Ирен Ламбриноудаки.

Конфликт интересов

1. Анжелика Линд'ен Хиршберг за последние 3 года получила грант от ITF Research Pharma для исследования Blissafe.
2. Йоханнес Битцер за последние 3 года работал в консультативных советах компаний Bayer AG, Merck, MSD, Teva, Theramex, Mithra, Actavis, Ava, Natural cycles, Böhrringer Ingelheim, Effik, Lilly, Exeltis, Vifor, Libbs, Gedeon Richter и HRA; читал лекции по приглашению и получил гонорары от компаний Bayer Pharma AG, Merck, Johnson and Johnson, Teva, Mylan, Allergan, Abbott, Lilly, Pfizer, Exeltis, Libbs, HRA и Pierre Fabre.
3. Антонио Кано в течение последних трех лет в качестве консультанта получал гонорары от Pierre-Fabre Iberica и Mitsubishi Tanabe Pharma; а также гонорар спикера от Shionogi.
4. Юлиана Чаусу: Не заявлено.

5. Питер Шедро: Не заявлено.
6. Фатих Дурмушоглу: Не заявлено.
7. Ристо Эркола: Не заявлено.
8. Димитриос Г. Гулис: Не заявлено.
9. Людвиг Кизель в прошлом году в качестве консультанта получал гонорары от компаний AstraZeneca, Novartis, Gedeon Richter, Palleos Healthcare, Roche; гонорары спикера от: AstraZeneca, Novartis, Gedeon Richter и Roche.
10. Патрис Лопес: Не заявлено.
11. Амос Пайнс: Не заявлено.
12. Мик ван Троценбург: Не заявлено.
13. Ирэн Ламбриноудаки: Не заявлено.
14. Маргарет Рис в течение последних трех лет в качестве консультанта получала гонорары от Sojournix, Inc.

Финансирование

Финансирование для подготовки данного руководства не запрашивалось и не получалось.

Происхождение и экспертная оценка

Эта статья является клиническим руководством EMAS и не рецензировалась.

Благодарности

Питер Шедро получило грантовую поддержку Sistema de Investigación y Desarrollo (SINDE) и Vice-Rectorado de Investigación & Postgrado (VRIP) Католического университета Сантьяго-де-Гуаякиль, Гуаякиль, Эквадор (грант № SIU # 554-56: «Evaluación de resultantes vinculadas a la salud de la mujer en etapa reproductiva y no reproductiva: Proyecto Omega III»). Ни SINDE, ни VRIP не принимали участия в подготовке этого клинического руководства.

Литература

- [1] D.J. Portman, M.L. Gass, Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel, Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society, *Maturitas*, 79 (3) (2014) 349–354, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.07.013>.
- [2] R.E. Nappi, L.Å. Mattsson, M. Lachowsky, R. Maamari, A. Giraldi, The CLOSER survey: impact of postmenopausal vaginal discomfort on relationships between women and their partners in Northern and Southern Europe, *Maturitas* 75 (4) (2013) 373–379, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.05.003>.
- [3] N. Santoro, J. Komi, Prevalence and impact of vaginal symptoms among postmenopausal women, *The journal of sexual medicine* 6 (8) (2009) 2133–2142, <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01335.x>.
- [4] S. Palacios, R.E. Nappi, N. Bruyniks, M. Particco, N. Panay, EVES Study Investigators, The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause, *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*, 21 (3) (2018) 286–291, <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1446930>.
- [5] A. Lev-Sagie, H. Amsalem, Y. Gutman, E. Esh-Broder, H. Daum, Prevalence and Characteristics of Postpartum Vulvovaginal Atrophy and Lack of Association With Postpartum Dyspareunia, *Journal of lower genital tract disease* 24 (4) (2020) 411–416, <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000548>.
- [6] C.L. Shufelt, T. Torbati, E. Dutra, Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences, *Seminars in reproductive medicine* 35 (3) (2017) 256–262, <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603581>.
- [7] J. Baumgart, K. Nilsson, A.S. Evers, T.K. Kallak, I.S. Poromaa, Sexual dysfunction in women on adjuvant endocrine therapy after breast cancer, *Menopause (New York, N.Y.)* 20 (2) (2013) 162–168, <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31826560da>.
- [8] M Nucci, C Parra-Herrna (Eds.), *Gynecologic Pathology*, 2nd edition, Elsevier Hardcover, 2020. ISBN: 9780323359092. [9] Bleibel B, Nguyen H. Vaginal Atrophy. 2021 Feb 2. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32644723.
- [10] F. Palma, A. Xholli, A. Cagnacci, as the writing group of the AGATA study, The most bothersome symptom of vaginal atrophy: Evidence from the observational AGATA study, *Maturitas* 108 (2018) 18–23, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.11.007>.
- [11] R.E. Nappi, S. Palacios, N. Bruyniks, M. Particco, N. Panay, EVES Study investigators, The burden of vulvovaginal atrophy on women's daily living: implications on quality of life from a face-to-face real-life survey, *Menopause (New York, N.Y.)*, 26 (5) (2019) 485–491, <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001260>.
- [12] S.A. Kingsberg, M. Krychman, S. Graham, B. Bernick, S. Mirkin, The Women's EMPOWER Survey: Identifying Women's Perceptions on Vulvar and Vaginal Atrophy and Its Treatment, *The journal of sexual medicine* 14 (3) (2017) 413–424, <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.01.010>.
- [13] M. Krychman, S. Graham, B. Bernick, S. Mirkin, S.A. Kingsberg, The Women's EMPOWER Survey: Women's Knowledge and Awareness of Treatment Options for Vulvar and Vaginal Atrophy Remains Inadequate, *The journal of sexual medicine* 14 (3) (2017) 425–433, <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.01.011>.
- [14] M. Rees, F.R. P'erez-Lopez, I. Ceasu, H. Depypere, T. Erel, I. Lambrinouadaki, K. Schenck-Gustafsson, T. Simoncini, Y. van der Schouw, F. Tremollieres, EMAS, EMAS clinical guide: low-dose vaginal estrogens for postmenopausal vaginal atrophy, *Maturitas* 73 (2) (2012) 171–174, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.06.009>.
- [15] National Institute for Health and Care Excellence. Menopause: diagnosis and management. NICE guideline [NG23]. Published date: November 2015, update December 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23> [Accessed 3 March 2021].
- [16] European Medicines Agency. Estradiol-containing (0.01% w/w) medicinal products for topical use. 16 January 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/estradiol-containing-001-ww-medicinal-products-topical-use> [Accessed 3 March 2021].
- [17] Vagifem 10 micrograms vaginal tablets. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5719/smpc> [Accessed 3 March 2021].
- [18] C.L. Galhardo, J.M. Soares Jr, R.S. Simoes, M.A. Haidar, G. Rodrigues de Lima, E. C Baracat, Estrogen effects on the vaginal pH, flora and cytology in late postmenopause after a long period without hormone therapy, *Clinical and experimental obstetrics & gynecology* 33 (2) (2006) 85–89. PMID: 16903243.
- [19] H. Kuhl, Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration, *Climacteric: the journal of the International Menopause Society* 8 (Suppl 1) (2005) 3–63, <https://doi.org/10.1080/13697130500148875>.
- [20] A. Lethaby, R.O. Ayeleke, H. Roberts, Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women, *The Cochrane database of systematic reviews* 2016 (8) (2016), CD001500, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001500.pub3>.
- [21] C.M. Mitchell, S.D. Reed, S. Diem, J.C. Larson, K.M. Newton, K.E. Ensrud, A. Z. LaCroix, B. Caan, K.A. Guthrie, Efficacy of Vaginal Estradiol or Vaginal Moisturizer vs Placebo for Treating Postmenopausal Vulvovaginal Symptoms: A Randomized Clinical Trial, *JAMA internal medicine* 178 (5) (2018) 681–690, <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.0116>.
- [22] J.V. Pinkerton, A.M. Kaunitz, J.E. Manson, Not time to abandon use of local vaginal hormone therapies, *Menopause (New York, N.Y.)* 25 (8) (2018) 855–858, <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001142>.
- [23] H. Griesser, S. Skonietzki, T. Fischer, K. Fielder, M. Suesskind, Low dose estriol pessaries for the treatment of vaginal atrophy: a double-blind placebo-controlled trial investigating the efficacy of pessaries containing 0.2mg and 0.03mg estriol, *Maturitas* 71 (4) (2012) 360–368, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.12.022>.

- [24] D.F. Archer, G.D. Constantine, J.A. Simon, H. Kushner, P. Mayer, B. Bernick, S. Graham, S. Mirkin, REJOICE Study Group, TX-004HR vaginal estradiol has negligible to very low systemic absorption of estradiol, *Menopause (New York, N. Y.)* 24 (5) (2017) 510–516, <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000790>.
- [25] E. Russo, M. Caretto, A. Giannini, J. Bitzer, A. Cano, I. Ceausu, P. Chedraui, F. Durmusoglu, R. Erkkola, D.G. Goulis, L. Kiesel, I. Lambrinouadaki, A. L. Hirschberg, P. Lopes, A. Pines, M. Rees, M. van Trotsenburg, T. Simoncini, Management of urinary incontinence in postmenopausal women: An EMAS clinical guide, *Maturitas* 143 (2021) 223–230, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.09.005>.
- [26] J.D. Cody, M.L. Jacobs, K. Richardson, B. Moehrer, A. Hextall, Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women, *The Cochrane database of systematic reviews* 10 (10) (2012), CD001405, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001405.pub3>.
- [27] M. Caretto, A. Giannini, E. Russo, T. Simoncini, Preventing urinary tract infections after menopause without antibiotics, *Maturitas* 99 (2017) 43–46, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.02.004>.
- [28] K.L. Ferrante, E.J. Wasenda, C.E. Jung, E.R. Adams-Piper, E.S. Lukacz, Vaginal Estrogen for the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial, *Female pelvic medicine & reconstructive surgery* 27 (2) (2021) 112–117, <https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000000074>.
- [29] L. Cardozo, G. Lose, D. McClish, E. Versi, A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder, *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 83 (10) (2004) 892–897, <https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2004.00581.x>.
- [30] R.J. Santen, S. Mirkin, B. Bernick, G.D. Constantine, Systemic estradiol levels with low-dose vaginal estrogens, *Menopause (New York, N.Y.)* 27 (3) (2020) 361–370, <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001463>.
- [31] R. Kroll, D.F. Archer, Y. Lin, V. Sniukiene, J.H. Liu, A randomized, multicenter, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of estradiol vaginal cream 0.003% in postmenopausal women with dyspareunia as the most bothersome symptom, *Menopause (New York, N.Y.)* 25 (2) (2018) 133–138, <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000985>.
- [32] S.N. Bhupathiraju, F. Grodstein, M.J. Stampfer, W.C. Willett, C.J. Crandall, J. L. Shifren, J.E. Manson, Vaginal estrogen use and chronic disease risk in the Nurses' Health Study, *Menopause (New York, N.Y.)* 26 (6) (2018) 603–610, <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001284>.
- [33] E. Weiderpass, J.A. Baron, H.O. Adami, C. Magnusson, A. Lindgren, R. Bergstrom, " N. Correia, I. Persson, Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study, *Lancet (London, England)* 353 (9167) (1999) 1824–1828, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)10233-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)10233-7).
- [34] G.D. Constantine, S. Graham, K. Lapane, K. Ohleth, B. Bernick, J. Liu, S. Mirkin, Endometrial safety of low-dose vaginal estrogens in menopausal women: a systematic evidence review, *Menopause (New York, N.Y.)* 26 (7) (2019) 800–807, <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001315>.
- [35] C.J. Crandall, A. Diamant, N. Santoro, Safety of vaginal estrogens: a systematic review, *Menopause (New York, N.Y.)* 27 (3) (2020) 339–360, <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001468>.
- [36] C. Rueda, A.M. Osorio, A.C. Avellaneda, C.E. Pinzon, ´ O.I. Restrepo, The efficacy and safety of estriol to treat vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a systematic literature review, *Climacteric: the journal of the International Menopause Society* 20 (4) (2017) 321–330, <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1329291>.
- [37] P. Villa, V. Tagliaferri, I.D. Amar, C. Cipolla, F. Ingravalle, G. Scambia, W. Ricciardi, A. Lanzone, Local ultra-low-dose estriol gel treatment of vulvovaginal atrophy: efficacy and safety of long-term treatment, *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 36 (6) (2020) 535–539, <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.170201>.
- [38] C.J. Crandall, K.M. Hovey, C.A. Andrews, R.T. Chlebowski, M.L. Stefanick, D. S. Lane, J. Shifren, C. Chen, A.M. Kaunitz, J.A. Cauley, J.E. Manson, Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study, *Menopause (New York, N.Y.)* 25 (1) (2018) 11–20, <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000956>.
- [39] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant metaanalysis of the worldwide epidemiological evidence, *Lancet (London, England)* 394 (10204) (2019) 1159–1168, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X).
- [40] Y. Vinogradova, C. Coupland, J. Hippisley-Cox, Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases, *BMJ (Clinical research ed.)* 364 (2019) k4810, <https://doi.org/10.1136/bmj.k4810>.
- [41] T.S. Mikkola, P. Tuomikoski, H. Lyytinen, P. Korhonen, F. Hoti, P. Vattulainen, M. Gissler, O. Ylikorkala, Vaginal estradiol use and the risk for cardiovascular mortality, *Human reproduction (Oxford, England)* 31 (4) (2016) 804–809, <https://doi.org/10.1093/humrep/dew014>.
- [42] F. De Seta, S. Caruso, G. Di Lorenzo, F. Romano, M. Mirandola, R.E. Nappi, Efficacy and safety of a new vaginal gel for the treatment of symptoms associated with vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: A double-blind randomized placebo-controlled study, *Maturitas* 147 (2021) 34–40, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.03.002>.
- [43] N. Potter, N. Panay, Vaginal lubricants and moisturizers: a review into use, efficacy, and safety, *Climacteric: the journal of the International Menopause Society* 24 (1) (2021) 19–24, <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1820478>.
- [44] D. Herbenick, M. Reece, D. Hensel, S. Sanders, K. Jozkowski, J.D. Fortenberry, Association of lubricant use with women's sexual pleasure, sexual satisfaction, and genital symptoms: a prospective daily diary study, *The journal of sexual medicine* 8 (1) (2011) 202–212, <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.02067.x>.
- [45] Y.K. Lee, H.H. Chung, J.W. Kim, N.H. Park, Y.S. Song, S.B. Kang, Vaginal pHbalanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: a randomized controlled trial, *Obstetrics and gynecology* 117 (4) (2011) 922–927, <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182118790>.

- [46] R.E. Nappi, M. Kotek, A. Brešťanský, N. Giordan, E. Tramentozzi, Effectiveness of hyaluronate-based pessaries in the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women, *Climacteric: the journal of the International Menopause Society* 23 (5) (2020) 519–524, <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1754386>.
- [47] M. Ekin, L. Yasar, K. Savan, M. Temur, M. Uhri, I. Gencer, E. Kivanç, The comparison of hyaluronic acid vaginal tablets with estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial, *Archives of gynecology and obstetrics* 283 (3) (2011) 539–543, <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1382-8>.
- [48] J. Chen, L. Geng, X. Song, H. Li, N. Giordan, Q. Liao, Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel-group, clinical trial, *The journal of sexual medicine* 10 (6) (2013) 1575–1584, <https://doi.org/10.1111/jsm.12125>.
- [49] D.D. Rahn, C. Carberry, T.V. Sances, M.M. Mamik, R.M. Ward, K.V. Meriwether, C. K. Olivera, H. Abed, E.M. Balk, M. Murphy, Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group, Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review, *Obstetrics and gynecology* 124 (6) (2014) 1147–1156, <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000526>.
- [50] D. Edwards, N. Panay, Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric: the journal of the International Menopause Society* 19 (2) (2016) 151–161, <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1124259>.
- [51] E.M. Wilkinson, P. Łaniewski, M.M. Herbst-Kralovetz, R.M. Brotman, Personal and Clinical Vaginal Lubricants: Impact on Local Vaginal Microenvironment and Implications for Epithelial Cell Host Response and Barrier Function, *The Journal of infectious diseases* 220 (12) (2019) 2009–2018, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz412>.
- [52] K.K. Crean-Tate, S.S. Faubion, H.J. Pederson, J.A. Vencill, P. Batur, Management of genitourinary syndrome of menopause in female cancer patients: a focus on vaginal hormonal therapy, *American journal of obstetrics and gynecology* 222 (2) (2020) 103–113, <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.08.043>.
- [53] P.E. Goss, J.N. Ingle, K.I. Pritchard, N.J. Robert, H. Muss, J. Gralow, K. Gelmon, T. Whelan, K. Strasser-Weippl, S. Rubin, K. Sturtz, A.C. Wolff, E. Winer, C. Hudis, A. Stopeck, J.T. Beck, J.S. Kaur, K. Whelan, D. Tu, W.R. Parulekar, Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years, *The New England journal of medicine* 375 (3) (2016) 209–219, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1604700>.
- [54] R.J. Santen, S. Mirkin, B. Bernick, G.D. Constantine, Systemic estradiol levels with low-dose vaginal estrogens, *Menopause (New York, N.Y.)* 27 (3) (2020) 361–370, <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001463>.
- [55] A. Kendall, M. Dowsett, E. Folkard, I. Smith, Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors, *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 17 (4) (2006) 584–587, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdj127>.
- [56] R.T. Pavlović, S.M. Janković, J.R. Milovanović, S.M. Stefanović, M.M. Folić, O. Z. Milovanović, C. Mamillapalli, M.N. Milosavljević, The Safety of Local Hormonal Treatment for Vulvovaginal Atrophy in Women With Estrogen Receptor-positive Breast Cancer Who Are on Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy: Meta-analysis, *Clinical breast cancer* 19 (6) (2019) e731–e740, <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.07.007>.
- [57] A.L. Hirschberg, P. Sánchez-Rovira, J. Presa-Lorite, M. Campos-Delgado, M. Gil-Gil, E. Lidbrink, J. Suárez-Almaraz, C. Nieto-Magro, Efficacy and safety of ultra-low dose 0.005% estriol vaginal gel for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with early breast cancer treated with nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Menopause (New York, N.Y.)* 27 (5) (2020) 526–534, <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001497>.
- [58] P. Sánchez-Rovira, A.L. Hirschberg, M. Gil-Gil, B. Bermejo-De Las Heras, C. Nieto-Magro, A Phase II Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled and Multicenter Clinical Trial to Assess the Safety of 0.005% Estriol Vaginal Gel in Hormone Receptor-Positive Postmenopausal Women with Early Stage Breast Cancer in Treatment with Aromatase Inhibitor in the Adjuvant Setting, *The oncologist* 25 (12) (2020) e1846–e1854, <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0417>.
- [59] I. Le Ray, S. Dell'Aniello, F. Bonnetain, L. Azoulay, S. Suissa, Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case-control study, *Breast cancer research and treatment* 135 (2) (2012) 603–609, <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2198-y>.
- [60] M. Rees, R. Angioli, R.L. Coleman, R. Glasspool, F. Plotti, T. Simoncini, C. Terranova, European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecological Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis, *Maturitas* 134 (2020) 56–61, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.01.005>.
- [61] A. Brennan, D. Brennan, M. Rees, M. Hickey, Management of menopausal symptoms and ovarian function preservation in women with gynecological cancer, *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*, *ijgc-2020-002032* (2020), <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002032>. Advance online publication.
- [62] L. Aerts, P. Enzlin, J. Verhaeghe, W. Poppe, I. Vergote, F. Amant, Sexual functioning in women after surgical treatment for endometrial cancer: a prospective controlled study, *The journal of sexual medicine* 12 (1) (2015) 198–209, <https://doi.org/10.1111/jsm.12764>.
- [63] L.M. Chambers, A. Herrmann, C.M. Michener, C.A. Ferrando, S. Ricci, Vaginal estrogen use for genitourinary symptoms in women with a history of uterine, cervical, or ovarian carcinoma, *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society* 30 (4) (2020) 515–524, <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-001034>.
- [64] C. Rousset-Jablonski, F. Selle, E. Adda-Herzog, F. Planchamp, L. Sellaer, C. Pomel, E. Daraï, N. Chabbert-Buffet, P. Pautier, F. Trémollières, F. Guyon, R. Rouzier, V. Laurence, N. Chopin, C. Faure-Conter, E. Bentivegna, M.C. Vacher-Lavenu, C. Lhomme, A. Floquet, I. Treilleux, ..., 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, *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* 116 (2019) 35–44, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.04.018>.

- [65] L. Aerts, P. Enzlin, J. Verhaeghe, W. Poppe, I. Vergote, F. Amant, Long-term sexual functioning in women after surgical treatment of cervical cancer stages IA to IB: a prospective controlled study, *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society* 24 (8) (2014) 1527–1534, <https://doi.org/10.1097/IGC.000000000000236>.
- [66] L. Aerts, P. Enzlin, J. Verhaeghe, I. Vergote, F. Amant, Psychologic, relational, and sexual functioning in women after surgical treatment of vulvar malignancy: a prospective controlled study, *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society* 24 (2) (2014) 372–380, <https://doi.org/10.1097/IGC.000000000000035>.
- [67] K. Bodner, P. Laubichler, O. Kimberger, K. Czerwenka, R. Zeillinger, B. BodnerAdler, Oestrogen and progesterone receptor expression in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix and correlation with various clinicopathological parameters, *Anticancer research* 30 (4) (2010) 1341–1345.
- [68] 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, *Gynecologic oncology* 23 (3) (1986) 329–335, [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(86\)90134-4](https://doi.org/10.1016/0090-8258(86)90134-4).
- [69] R.M. Harris, R.H. Waring, Diethylstilboestrol—a long-term legacy, *Maturitas* 72 (2) (2012) 108–112, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.03.002>.