

Менопаузальная гормональная терапия: онкологические риски

Е.В. Мусина[✉], И.Ю. Коган

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»,

Санкт-Петербург, Россия

[✉]E.musina@mail.ru

Аннотация

В обзорной статье представлен анализ литературы за последние 10 лет, о взаимосвязи менопаузальной гормональной терапии (МГТ) и рисков развития злокачественных заболеваний у женщин, в том числе и с факторами риска, такими как мутации в генах BRCA1/2. Основным сдерживающим фактором в назначении МГТ на сегодняшний день остается вопрос: есть ли связь между МГТ и развитием онкологической патологии, в связи с высокими показателями смертности от злокачественных новообразований, которые занимают 2-е место после сердечно-сосудистых заболеваний. Основная локализация опухолевого процесса, который останавливает назначение МГТ, – это рак молочной железы. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женского населения в России рак молочной железы занимает лидирующее место, с этим и связаны основные опасения по влиянию МГТ. Результаты крупных исследований достаточно неоднозначны и не дают ответа на все вопросы. Не стоит забывать и о других локализациях опухолевого процесса, на которые МГТ также может оказывать влияние, и о которых также нет однозначного ответа на вопрос о связи МГТ и рисков развития опухоли. Как для любой терапии, для МГТ есть свои противопоказания, которые тоже освещены в статье. Представлены и основные режимы приема МГТ и их взаимосвязь с рисками развития опухоли, влияние основных компонентов МГТ на процессы неопластической трансформации.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, онкологические риски.

Для цитирования: Мусина Е.В., Коган И.Ю. Менопаузальная гормональная терапия: онкологические риски. Гинекология. 2020; 22 (3): 29–32. DOI: 10.26442/20795696.2020.3.200154

Review

Menopausal hormone therapy: oncological risks

Ekaterina V. Musina[✉], Igor Yu. Kogan

Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia

[✉]E.musina@mail.ru

Abstract

The review article presents an analysis of the literature over the past 10 years on the relationship of menopausal hormone therapy and the risks of developing malignant diseases in women, including risk factors, such as mutations in the BRCA1/2 genes. The main limiting factor in the appointment of menopausal hormone therapy today remains the question: is there a connection between MHT and the development of oncological pathology, due to the high mortality rates from malignant neoplasms, which occupy the 2nd place after cardiovascular diseases. The main localization of the tumor process, which stops the appointment of MHT, is breast cancer. In the structure of the incidence of malignant neoplasms among the female population in Russia, breast cancer occupies a leading place, and this is the main interest in the effect of MHT. The results of large-scale studies are rather ambiguous and do not answer all the questions. Do not forget about other localizations of the tumor process, which MHT can also influence, and about which, there is also no unequivocal answer to the question about the relationship of MHT and the risks of tumor development. As for any therapy, for MHT there are contraindications, which are also covered in the article. The main modes of taking menopausal hormone therapy and their relationship with the risks of tumor development are also presented. The influence of the main components of menopausal hormone therapy on the processes of neoplastic transformation.

Key words: menopausal hormonal therapy, oncological risks.

For citation: Musina E.V., Kogan I.Yu. Menopausal hormone therapy: oncological risks. Gynecology. 2020; 22 (3): 29–32. DOI: 10.26442/20795696.2020.3.200154

Снижение гормональной функции яичников в период менопаузального перехода и менопаузы представляет собой важное медико-биологическое событие в жизни женщины. Известно, что менопаузальный переход начинается в 40–45 лет, клинически характеризуется вариабельностью менструальных циклов и заканчивается менопаузой – последней самостоятельной менструацией (средний возраст ее наступления составляет 48,8 года; в Российской Федерации – от 49 до 51 года) [1].

Данный период ассоциирован с физиологическим угасанием гормональной функции яичников и, соответственно, прогрессирующим снижением уровня эстрогенов. Хорошо известно, что гипоестрогения является основным фактором, детерминирующим развитие вазомоторных, психоэмоциональных, урогенитальных расстройств, а также отдаленных последствий в постменопаузальном периоде, связанных с остеопенией, остеопорозом и риском сердечно-сосудистой патологии.

Общая стратегия поддержания качества жизни женщины в этот период и профилактика тяжелых осложнений в постменопаузе включает в себя использование менопаузальной гормональной терапии (МГТ), основная цель которой заключается в коррекции симптомов гипоестрогении.

Основой классификации препаратов для МГТ являются следующие факторы:

- состав (монотерапия эстрогенами или прогестагенами; комбинированная эстроген-гестагенная терапия);
- режим применения (циклический, непрерывный);
- способ применения (пероральный, трансдермальный).

Нужно отметить тот факт, что противопоказания для МГТ в настоящее время четко определены в отечественных и зарубежных работах, клинических рекомендациях. К ним относят: рак молочной железы (РМЖ), эндометрия, яичников в настоящее время, а также РМЖ (эстроген-положительные опухоли) и рак эндометрия в анамнезе; менингиома (для гестагенов); кровотечение из половых путей неясного генеза; острый тромбоз глубоких вен; венозный тромбоз и эмболия в анамнезе; острая тромбоэмболия; острый гепатит; тяжелая дисфункция печени и некоторые другие [2–4].

Один из наиболее проблемных вопросов использования МГТ – ее влияние на риск развития злокачественных опухолей. Это является серьезным барьером для применения МГТ.

К настоящему времени мы имеем результаты крупных, хорошо организованных исследований, посвященных данной проблематике. Наибольшее количество исследований посвящено анализу взаимосвязи МГТ и риска наиболее распространенной опухоли женского населения – РМЖ. Меньше данных о величине риска развития рака яичников и рака эндометрия. Единичные работы касаются других

локализаций (рак шейки матки – РШМ, вульвы, кишечника, экстрагенитальные формы рака).

Комбинированная МГТ

Согласно результатам крупного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, проведенного в США (161 809 пациенток 50–79 лет; сочетание конъюгированного эстрогена 0,625 мг и медроксипрогестерона ацетат 2,5 мг; средняя продолжительность применения 5,6 года), 6-летняя непрерывная МГТ приводит к увеличению относительного риска (ОР) РМЖ (ОР 1,26, доверительный интервал – ДИ 1,00–1,59). Эти результаты привели к резкому снижению использования МГТ в большинстве стран мира, появлению фобий и сомнений в отношении рисков и пользы МГТ [5]. Однако на результаты настоящего исследования могли повлиять такие факторы, как возраст участников (70% старше 60 лет), а также использование в 30% случаев МГТ до включения в группу. Необходимо отметить тот факт, что в этом же исследовании не было выявлено увеличения риска РМЖ в течение первых 3 лет применения МГТ.

Датское рандомизированное контролируемое исследование (Danish Osteoporosis Prevention Study – DORS; n=1006) также показало, что риск развития РМЖ определяется длительностью комбинированной МГТ. Так, у пациенток 45–58 лет ОР РМЖ превышал таковой в группе контроля только спустя 10 лет от начала ее использования. При этом смертность от РМЖ была ниже, чем в контрольной группе (ОР 0,42, ДИ 0,18–0,97) [6].

Аналогичные данные были получены в других исследованиях. По некоторым данным, при комбинированной МГТ риск РМЖ может определяться типом прогестагена. Так, он был незначительно выше при использовании препаратов, содержащих прогестагены с андрогенной и антиандрогенной активностью по сравнению с таковыми, содержащими микронизированный прогестерон и дидрогестерон [7].

В 2019 г. в журнале «The Lancet» был опубликован метаанализ 58 исследований (период 1992–2018 гг.; 24 проспективных, 34 ретроспективных исследования; всего 143 887 женщин в постменопаузе с инвазивным РМЖ и 424 972 – без РМЖ). Согласно полученным данным, риск РМЖ при комбинированной МГТ был выше уже в первые годы ее использования (1–4 года – ОР 1,6; 95% ДИ 1,52–1,69) и увеличивался при ее пролонгировании (5–14 лет – ОР 2,08; 95% ДИ 2,02–2,15). При этом в течение 5–14 лет использования МГТ ОР РМЖ был выше при непрерывном ее режиме по сравнению с циклическим (ОР 2,30; 95% ДИ 2,21–2,40 и ОР 1,93; 95% ДИ 1,84–2,01 соответственно). В работе не было подтверждено влияние возраста женщины, при котором начата МГТ, на риск РМЖ [8].

Показано, что риск развития РМЖ на фоне комбинированной МГТ быстро снижается после ее прекращения [9]. Как установлено в работе L. Weiss, этот временной промежуток составляет 6 мес [10].

Монотерапия эстрогенами

Данные о влиянии монотерапии эстрогенами на риск РМЖ являются также неоднозначными.

С одной стороны, имеются свидетельства об отсутствии таких рисков. Например, по данным, опубликованным в 2004 г. (рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; 10 739 пациенток в постменопаузе; гистерэктомия в анамнезе; конъюгированный эстроген 0,625 мг; средняя продолжительность применения 7,2 года), использование монотерапии эстрогенами в постменопаузе привело даже к снижению риска РМЖ (на 23% сравнению с группой плацебо; ОР 0,77, 95% ДИ 0,59–1,01). Более того, смертность от РМЖ оказалась в группе с МГТ ниже по сравнению с плацебо (0,009% против 0,024% в год) [11].

Однако в 2008 г. опубликованы результаты проспективного когортного французского исследования (80 377 пациенток в постменопаузе; период наблюдения 8,1 года), согласно которым применение монотерапии эстрогенами приводит к увеличению в 1,29 раз риска РМЖ по сравнению с величиной у женщин, которые никогда не использовали МГТ [12].

Результаты упомянутого метаанализа 2019 г. («The Lancet») также показали увеличение риска РМЖ при монотерапии эстрогенами (1–4 года использования – ОР 1,17; 95% ДИ 1,10–1,26; 5–14 лет использования – ОР 1,33; 95% ДИ 1,28–1,37) [8].

Связи риска РМЖ с путем введения эстрогена (перорально или трансдермально) не было выявлено.

Что может явиться причиной более высокого риска РМЖ при использовании МГТ? Обсуждаются несколько факторов, которые могут оказывать влияние на данный показатель:

- индукция роста уже имеющейся опухоли молочной железы;
- снижение информативности рентгеновской маммографии на фоне применения МГТ;
- состав МГТ (тип прогестагена).

Действительно, риск РМЖ на фоне комбинированной МГТ может быть результатом индукции роста существующего рака малых размеров, не диагностируемого рентгенологически. Известно, что РМЖ может расти в течение 10–15 и более лет и к моменту менопаузы около 40% женщин имеют «спящие» новообразования [13]. Известно, что развитие злокачественной опухоли может иметь длительную предклиническую стадию [14]. Так, согласно модели «естественной истории» роста рака, предложенной M. Schwartz еще в 1961 г., при экспоненциальном постоянном росте опухоли более 3/4 времени от возникновения первой клетки до гибели организма приходится именно на доклинический этап [15]. Поэтому какой бы ранней с клинической точки зрения ни была диагностика РМЖ, с биологической точки зрения это событие с длительной историей.

Снижение эффективности рентгеновской маммографии и, соответственно, эффективность скрининга РМЖ связаны с увеличением плотности ткани молочной железы на фоне МГТ. Этот феномен связан с увеличением относительного содержания железистого компонента в морфологической структуре молочной железы, который является более «резистентным» по отношению к рентгеновским лучам по сравнению с жировой и соединительной тканью [16]. При этом увеличение рентгеновской плотности в течение первого года использования характерно как для монотерапии эстрогенами, так и для комбинированного варианта МГТ [17]. Еще в 2017 г. Национальная всеобщая онкологическая сеть (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) выделила повышенную маммографическую плотность одним из основных факторов риска развития РМЖ [18].

Обсуждается также вопрос влияния отдельных компонентов, входящих в состав МГТ, на риск РМЖ. Так, эффекты прогестагенов на опухолевые клетки молочной железы явились предметом ряда экспериментальных исследований, которые в основном ограничены опытами *in vitro*. Так, показано, что дидрогестерон способен индуцировать апоптоз клеток опухоли [19]. Пролиферация клеток молочной железы увеличилась больше при применении дроспиренона в сочетании с эстрадиолом, чем при использовании норэтистерона и эстрадиола [20]. Левоноргестрел способен угнетать эстрогениндуцированную пролиферативную активность клеток РМЖ (линия MCF-7) [21]. Подобные эффекты не продемонстрированы для медроксипрогестерона ацетата и норэтистерона ацетата, которые, напротив, могут способствовать стимуляции пролиферации опухолевых клеток [19].

Что касается влияния эстрогенов, то есть предположение, что непродолжительное использование монотерапии эстрогенами может снижать риск развития РМЖ, что связано с индукцией апоптоза оккультных новообразований молочной железы. При длительном применении эстрогены могут стимулировать рост новой опухоли [22]. Но необходимо проведение дальнейших исследований для подтверждения или опровержения данной гипотезы [18].

Рак яичников

Данные о роли МГТ и риска рака яичников также противоречивы. Несколько исследований («случай–контроль») свидетельствуют о некотором увеличении риска рака яичников при использовании монотерапии эстрогенами (ОР

1,25) и об отсутствии такового – при комбинированной терапии (ОР 1,04). Предполагается, что протективный эффект прогестагенов реализуется через усиление апоптоза эпителиальных клеток яичников [23]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании также не было получено повышения ОР рака яичников на фоне применения МГТ [24].

Однако результаты метаанализа (36 исследований; 4 229 061 участник) показали увеличение ОР злокачественных опухолей яичников при применении МГТ (ОР 1,29; 95% ДИ 1,19–1,40). Причем это касалось двух наиболее распространенных форм опухолей яичников – серозных (ОР 1,50, 95% ДИ 1,35–1,68) и эндометриоидных (ОР 1,48, 95% ДИ 1,13–1,94) [25].

МГТ у носителей BRCA-мутации

Отдельная проблема МГТ – это ее применение у женщин – носителей BRCA-мутации.

Известно, что на наследственный РМЖ приходится 20–25% случаев заболевания [26]. Частота встречаемости BRCA-мутации в популяции составляет 1:800–1:1000. При этом она зависит от географического положения и этнической группы [27]. У женщин с герминальными мутациями одного из аллелей гена BRCA1 риск развития РМЖ в течение жизни составляет около 75% в возрасте до 50 лет, а к 70 годам достигает 85–97% [28]. При герминальных мутациях гена BRCA2 риск развития РМЖ ниже, чем при мутациях в гене BRCA1, и составляет 65–95% [29].

Современная стратегия профилактики наследуемых форм РМЖ (у носительниц мутаций в генах BRCA1/2) включает проведение двусторонней тубовариоэктомии, мастэктомии. Наибольший опыт по оценке эффективности риск-редуцирующих операций накоплен в клинике Мейо (США), где подобные операции выполняются с 1960 г. Риск-редуцирующая тубовариоэктомия ассоциирована со снижением риска рака яичников на 70–96% и РМЖ не менее чем на 50% [30–32].

В 2015 г. были опубликованы результаты метаанализа (2635 носительниц мутаций BRCA1/2), в котором продемонстрировано, что мастэктомия снижает риск РМЖ на 93% [33].

Тубовариоэктомия, произведенная до возраста естественной менопаузы, приводит к развитию менопаузальных симптомов, снижающих качество жизни больных, что может явиться основанием для применения МГТ. В 2011 г. были опубликованы данные исследования, в котором определено, что в группе женщин – носительниц мутации гена BRCA МГТ в течение 5 лет после проведенной тубовариоэктомии не приводила к увеличению риска РМЖ. Более того, среди носительниц мутаций BRCA1 использование МГТ было ассоциировано со снижением риска РМЖ на 48% [34]. Аналогичные данные получены в исследовании «случай–контроль» в 2008 г., где у носительниц мутаций BRCA1, использовавших МГТ, было выявлено снижение риска РМЖ на 43% [35].

Согласно данным систематического обзора, носительницы мутаций в генах BRCA1/2 после проведения риск-редуцирующей тубовариоэктомии могут получить пользу от использования МГТ (улучшение качества жизни, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и когнитивных нарушений) без значимого повышения риска РМЖ [36].

Таким образом, существующие данные не подтверждают увеличение риска РМЖ при использовании МГТ у носительниц BRCA-мутаций при интактных молочных железах. Следовательно, гипотетические риски МГТ у носительниц мутаций, не имеющих РМЖ в анамнезе, не должны являться барьером для выполнения у них риск-редуцирующей тубовариоэктомии [37].

Рак эндометрия. В настоящее время выявлено, что монотерапия эстрогенами повышает (в 3–5 раз) риск рака эндометрия, а комбинированная МГТ практически не влияет на него. Полученные данные являются закономерными, поскольку известно, что прогестагены сдерживают прогрессирование индуцированной эстрогенами пролиферации клеток эндометрия [5].

РШМ. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях не было доказано влияние МГТ на риск РШМ. Полученные в некоторых исследованиях данные о снижении риска РШМ можно связать с более тщательным скринингом РШМ у таких пациенток [5, 38]. Однако в проведенном в Финляндии ретроспективном регистрационном исследовании, в которое были включены 243 857 женщин в постменопаузе, которые принимали МГТ в течение 5 лет, было выявлено увеличение риска возникновения аденокарциномы (ОР 1,83, 95% ДИ 1,24–2,59), при этом риск возникновения плоскоклеточного рака снизился (ОР 0,34, 95% ДИ 0,16–0,65) [39]. В связи с этими данными необходимо продолжать исследование данной проблемы.

Рак вульвы и влагалища. Плоскоклеточный рак вульвы и влагалища, так же как и РШМ, не является гормонозависимым и развивается чаще всего у женщин пожилого и старческого возраста. Работ по применению МГТ у больных раком вульвы и влагалища не проводилось.

Колоректальный рак. В трех метаанализах доказано снижение риска колоректального рака при применении комбинированной МГТ. Позитивный эффект сохранялся в течение 4 лет после прекращения терапии [40]. Монотерапия эстрогенами не влияет на риск колоректального рака [11].

Рак легких. По состоянию на 2019 г. имеется 13 когортных исследований, посвященных данной проблематике. Риск рака легких у пациенток с МГТ был ниже такового без МГТ (ОР 0,95, 95% ДИ 0,91–0,99). Возможно, полученные результаты связаны с использованием прогестагенного компонента. Экспрессия рецептора эстрогена и прогестерона выявлена в нормальных и опухолевых клетках легких [41, 42].

Меланома. Данные о влиянии МГТ на риск меланомы неоднозначны. В работах V. De Giorgi и соавт. говорится о защитном влиянии эстрогенов [43]. Показано, что монотерапия эстрогенами повышает риск развития меланомы кожи [44]. Влияние МГТ на риск развития меланомы окончательно не установлено.

Итак, использование МГТ обеспечивает реальную возможность корректировать проявления эстроген-дефицитного состояния и, следовательно, проводить лечение и профилактику ранних и поздних осложнений климактерического синдрома у женщин старшей возрастной группы. Однако в силу противоречивых данных о влиянии МГТ на риск развития рака разных локализаций вопрос не решен до настоящего времени и требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. М., 2016. [Menopause and menopause in women. Clinical recommendations. Moscow, 2016 (in Russian).]
2. Baber RJ, Panay N, Fenton A, the IMS Writing Group. IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19 (2): 109–50.
3. Neves-e-Castro M, Birkhäuser M, Samsioe G et al. EMAS position statement: The ten point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas* 2015; 81: 88–92.
4. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A et al. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (11): 3975–4011.
5. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–32.
6. Mosekilde L et al. Danish Osteoporosis Prevention Study (DORS): project design and inclusion of 2000 normal perimenopausal women. *Maturitas* 1999; 31 (3): 207–19. DOI: 10.1016/s0378-5122(99)00006-7

7. Fournier A, Mesrina S, Dossus L et al. Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 145 (2): 535–543.
8. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31709-X
9. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the women's health initiative randomized trials. *JAMA* 2013; 31: 1353–68. DOI: 10.1001/jama.2013.278040
10. Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S et al. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocrine Rev* 2013; 34 (2): 171–208. DOI: org/10.1210/er.2012-1008
11. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 476–86.
12. Baber R, Panay N. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19: 109–50. DOI: org/10.3109/13697137.2015.1129166
13. Franco SS, Raveh-Amit H, Koblak J et al. The crossroads between cancer stem cells and aging. *BMC Cancer* 2015; 15 (Suppl. 1): 1–15. DOI: org/10.1186/1471-2407-15-S1-S1
14. Lyu T, Jia N, Wang J et al. Expression and epigenetic regulation of angiogenesis-related factors during dormancy and recurrent growth of carcinoma. *Epigenetics* 2013; 8: 1330–46. DOI: 10.4161/epi.26675
15. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Кузнецов И.Н. и др. Молекулярная онкобиология и перспективы эффективной терапии. *Онкология*. 2016; 3: 80–7. DOI: 10.17116/onkolog20165280-87 [Ashrafian L.A., Kiselev V.I., Kuznetsov I.N. i dr. Molekuliarnaia onkobiologiya i perspektivy effektivnoi terapii. *Onkologiya*. 2016; 3: 80–7. DOI: 10.17116/onkolog20165280-87 (in Russian).]
16. Byrne C, Ursin G, Martin CF et al. Mammographic Density Change With Estrogen and Progestin Therapy and Breast Cancer Risk. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109: 1–7. doi: 10.1093/jnci/djx001
17. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Sys Rev* 2012; 7: CD004143. DOI: 10.1002/14651858.CD004143.pub4
18. NCCN – Evidence-Based Cancer Guidelines. <https://www.nccn.org/>
19. Kuhl H, Schneider H. Progesterone – promoter or inhibitor of breast cancer. *Climacteric* 2013; 16 (Suppl. 1): 54–68.
20. Hirschberg AL, Tani E, Brisman K. Effects of drospirenone and norethisterone acetate combined with estradiol on mammographic density and proliferation of breast epithelial cells – A prospective randomized trial. *Maturitas* 2019; 126: 18–24. DOI: org/10.1016/j.maturitas.2019.04.205
21. Ruan X, Neubauer H, Yang Y et al. Progestogens and membrane-initiated effects on the proliferation of human breast cancer cells. *Climacteric* 2012; 15: 467–72. DOI: org/10.3109/13697137.2011.648232
22. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 476–86.
23. Pérez-López FR, Chedraui P, Troyano-Luque JM. Peri- And Post-Menopausal Incidental Adnexal Masses and the Risk of Sporadic Ovarian Malignancy: New Insights and Clinical Management. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26 (9): 631–43. DOI: 10.3109/09513590.2010.487611
24. Паяниди Ю.Г., Жордания К.И. Менопаузальная гормональная терапия в онкологии. Рекомендации международного общества по менопаузе (IMS, 2016). Обзор. *Онкогинекология*. 2016; 3: 43–53. [Paianidi Yu.G., Zhordania K.I. Menopauzal'naiia gormonal'naiia terapiia v onkologii. Rekomendatsii mezhdunarodnogo obshchestva po menopauze (IMS, 2016). *Obzor. Onkoginekologiya*. 2016; 3: 43–53 (in Russian).]
25. Yang Liu, Lan Ma, Xiaoling Yang et al. Menopausal hormone replacement therapy and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Front Endocrinol* 2019; 10: 801. DOI: 10.3389/fendo.2019.00801
26. Имянитов Е.Н. Фундаментальная онкология в 2011 году: обзор наиболее интересных открытий. *Практ. онкология*. 2012; 13 (1): 1–8. [Imianitov E.N. Fundamental'naiia onkologiya v 2011 godu: obzor naibolee interesnykh otkrytii. *Prakt. onkologiya*. 2012; 13 (1): 1–8 (in Russian).]
27. BRCA1/2. Практическое руководство для врачей. RUSSCO. 2016; с. 12. [BRCA1/2. *Prakticheskoe rukovodstvo dlia vrachei*. RUSSCO. 2016; с. 12 (in Russian).]
28. Mehrgou A, Akouchekian M. The importance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in breast cancer development. *Med J Islam Repub Iran* 2016; 30: 369.
29. Ходорович О.С. Наследственная форма рака молочной железы. Методы профилактики. *Вестн. РНЦПР МЗ РФ*. 2012; 12. http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/hodorovich_v12. [Khodorovich O.S. Nasledstvennaia forma raka molochnoi zhelezy. *Metody profilaktiki*. *Vestn. RNTsRR MZ RF*. 2012; 12. http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/hodorovich_v12 (in Russian).]
30. Temkin SM, Bergstrom J, Samimi G, Minasian L. Ovarian cancer prevention in high-risk women. *Clin Obstet Gynecol* 2017; 60: 738–57. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000318
31. Mavaddat N, Peock S, Frost D et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EM-BRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105 (11): 812–22. DOI: org/10.1093/jnci/djt095
32. Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J et al. Bilateral Oophorectomy and Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst* 2016; 109: 1–7. DOI: 10.1093/jnci/djw177
33. De Felice F, Marchetti C, Mussella A et al. Bilateral Risk-Reduction Mastectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 (9): 2876–80.
34. Domchek SM, Friebel T, Neuhausen SL et al. PROSE Consortium. Is hormone replacement therapy (HRT) following risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA1 (B1)- and BRCA2 (B2)-mutation carriers associated with an increased risk of breast cancer? [Abstract]. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl.). Abstract 1501.
35. Eisen A, Lubinski J, Gronwald J et al. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1361–7.
36. Nappi RE, Cassani C, Rossi M et al. Dealing with premature menopause in women at high-risk for hereditary genital and breast cancer. *Minerva Ginecol* 2016; 68 (5): 602–12.
37. Domchek S, Kaunitz AM. Use of Systemic Hormone Therapy in BRCA Mutation Carriers. *NAMS Practice Pearl* 2016; May 5: 1–4.
38. The 2017 Hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017; 24 (7): 728–53. DOI: 10.1097/GME.0000000000000921
39. Jaakkola S, Pukkala E, Lyytinen H et al. Postmenopausal estradiol-progestagen therapy and risk for uterine cervical cancer. *Int J Cancer* 2012; 131: 537–43.
40. Amitay EL et al. Postmenopausal hormone replacement therapy and colorectal cancer risk by molecular subtypes and pathways. *Int J Cancer* 2020.
41. Schwartz AG, Ray RM, Cote ML et al. Hormone Use, Reproductive History, and Risk of Lung Cancer The Women's Health Initiative Studies. *J Thoracic Oncol* 2015; 10 (7): 1004–13.
42. Stabile LP, Dacic S, Land SR. Combined Analysis of Estrogen Receptor β -1 and Progesterone Receptor Expression Identifies Lung Cancer Patients with Poor Outcome. *Clin Cancer Res* 2011; 1: 154–64. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0992
43. De Giorgi V, Gori A, Savarese I et al. Role of BMI and hormone therapy in melanoma risk: a case-control study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143 (7): 1191–7.
44. Botteri E, Støer NC, Sakshaug S et al. Menopausal hormone therapy and risk of melanoma: Do estrogens and progestins have a different role? *Int J Cancer* 2017; 141 (9): 1763–70.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina Valentinovna Musina – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог, нач. учебно-методического отд. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта». E-mail: E.musina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7671-0637

Игорь Юрьевич Коган – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». ORCID: 0000-0002-7351-6900

Ekaterina V. Musina – Cand. Sci. (Med.), Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: E.musina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7671-0637

Igor Yu. Kogan – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology. ORCID: 0000-0002-7351-6900

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.06.2020