

Менопаузальная гормональная терапия и факторы риска развития рака молочной железы

А.Э.Протасова^{✉1-3}, С.В.Юренева⁴, Е.Н.Вандеева³

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;

³ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2;

⁴ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

В статье представлен обзор литературных данных последних исследований и экспертных заключений о взаимосвязи менопаузальной гормональной терапии и риска развития рака молочной железы.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, факторы риска, рак молочной железы.

✉ protasova1966@yandex.ru

Для цитирования: Протасова А.Э., Юренева С.В., Вандеева Е.Н. Менопаузальная гормональная терапия и факторы риска развития рака молочной железы. Гинекология. 2017; 19 (3): 23–29. DOI: 10.26442/2079-5696_19.3.23-29

Menopausal hormone therapy and risk factors of breast cancer development

A.E.Protasova^{✉1-3}, S.V.Yureneva⁴, E.N.Vandeeva³

¹Saint Petersburg State University. 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaya nab., d. 7/9;

²I.I.Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaya, d. 41;

³V.A.Almazov North-West Federal Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akkuratova, d. 2;

⁴V.I.Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

The article reviews the literature data of the latest studies and expert conclusions on the relationship between menopausal hormone therapy and the risk of developing breast cancer.

Key words: menopausal hormonal therapy, risk factors, breast cancer.

✉ protasova1966@yandex.ru

For citation: Protasova A.E., Yureneva S.V., Vandeeva E.N. Menopausal hormone therapy and risk factors of breast cancer development. Gynecology. 2017; 19 (3): 23–29. DOI: 10.26442/2079-5696_19.3.23-29

В последние десятилетия наблюдается увеличение продолжительности жизни женщин, что диктует необходимость повышенного внимания к вопросам улучшения качества жизни, сохранения здоровья, профилактики сердечно-сосудистых и гормональных заболеваний, снижения смертности женщин.

В снижении глобальных факторов риска (ФР) развития онкологических заболеваний, в том числе рака молочной железы (РМЖ), одна из основных ролей отводится менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Цель МГТ – частично восполнить дефицит половых гормонов вследствие снижения функции яичников с использованием минимально оптимальных доз гормональных препаратов [1]. Назначение МГТ женщинам в ранней постменопаузе и/или в возрасте моложе 60 лет в виде как монотерапии эстрогенами (при отсутствии матки), так и комбинированного режима терапии снижает общую смертность женщин от 30 до 52%.

Наиболее частыми показаниями для назначения МГТ являются вазомоторные симптомы с изменением настроения, нарушение сна, снижение качества жизни, связанное с климактерием, включая артралгии и мышечные боли, преждевременная и ранняя менопауза, овариэктомия, генитоурINARY синдром и сексуальная дисфункция, профилактика и лечение остеопороза [1–5]. Согласно рекомендациям Международного общества по менопаузе (2016 г.), в настоящее время нет ограничений длительности использования МГТ. Продолжительность терапии в каждом конкретном

случае определяется индивидуально [6]. Всем пациенткам, получающим МГТ, показаны как ежегодный мониторинг общего состояния больной, эффективности лечения, так и оценка потенциальных рисков [1, 6]. Сегодня разработаны и внедрены в клиническую практику гормональные препараты стандартных, низких и ультранизких доз; разные формы МГТ (пероральные, трансдермальные и вагинальные), что создает уникальные возможности персонализации терапии. «Натуральные» эстрогены и их аналоги обладают благоприятным профилем безопасности за счет метаболизма, подобно эндогенным эстрогенам. Присоединение прогестагенов к эстрогенам необходимо для защиты эндометрия от гиперпластических процессов у женщин с сохраненной маткой.

Согласно позиции экспертов Американского онкологического общества (2016 г.), общепринята концепция, что МГТ является лучшим методом лечения симптомов и осложнений климактерического синдрома. Целесообразно эти препараты использовать в низких дозах длительностью, определяемой показаниями, и проводить мониторинг здоровья пациенток. Все женщины на фоне МГТ должны следовать рекомендациям раннего выявления злокачественных новообразований, особенно РМЖ. Однако до сегодняшнего дня, по мнению многих врачей-клиницистов, назначение МГТ является ФР развития РМЖ. Такая точка зрения подкреплена результатами исследований прошлых лет, которые в большинстве своем не обладали статистической

значимостью, за исключением WHI (2002 г.), и не анализировали разные режимы, дозы и формы МГТ. Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (2015 г.) в своих публикациях отмечает, что многие женщины опасаются принимать МГТ, даже если испытывают изнурительные симптомы менопаузы, из-за риска развития РМЖ. Согласно последним данным, женщины чаще страдают от остеопоротических переломов, чем от инсульта, инфаркта миокарда и РМЖ вместе взятых [4]. В связи с этим представляется необходимым провести обзор современной международной концепции назначения МГТ и рисков развития РМЖ.

РМЖ: статистика

РМЖ с 1980 г. в мире является лидирующей локализацией среди злокачественных опухолей женского населения. В России эта опухоль занимает 20,9% в структуре женской онкологической заболеваемости [7]. Среди всех злокачественных заболеваний молочной железы именно злокачественный характер имеют до 12% женщин [1]. Диффузные и узловые формы доброкачественных заболеваний молочной железы представляют остальные 88–95%.

После публикации результатов исследования WHI (2002 г.) о роли МГТ в повышении риска развития РМЖ значительно снизилось назначение препаратов этой группы во всем мире. Однако за последние годы, согласно статистическим данным, прослеживается лишь неуклонный рост показателей заболеваемости РМЖ без тенденции к снижению. В последние десятилетия стало очевидным, что РМЖ – системное, гетерогенное, наследственно-детерминированное заболевание, имеющее патогенетическую неоднородность в разных возрастных группах. Ежегодно в мире диагностируют более 1,7 млн новых случаев РМЖ. Средний возраст заболевших – 61 год. Риск заболевания РМЖ после 65 лет в 150 раз выше, чем у женщин моложе 30 лет. До сих пор остается нерешенной проблема поздней диагностики этой опухоли наружной локализации. Как следствие, доля больных РМЖ, диагноз которым устанавливается уже в III–IV стадии опухолевого процесса, в нашей стране достигает 30–40%. Одними из ключевых причин запущенности РМЖ являются: низкая онкологическая насыщенность врачей смежных специальностей, ненадлежащий маммографический скрининг и, конечно, социальный фактор (позднее обращение пациентов).

Классификация, ФР заболевания

Молекулярно-генетические исследования показали гетерогенность РМЖ и выделили новые клинические группы: трижды негативный, гормон-рецептор-негативный и HER2-позитивный, гормон-рецептор-позитивный и HER2-позитивный, гормон-рецептор-позитивный и HER2-негативный, подразделяемый на люминальный А, промежуточный и люминальный В РМЖ [8–10].

Последние годы в профилактике злокачественных заболеваний ведущее место занимают социальные скрининговые программы, направленные на снижение смертности больных и изучение значимых ФР, способных снизить вероятность развития опухолевого процесса. ФР – это какое-то свойство либо особенность человека или какое-то воздействие на него, повышающее вероятность развития болезни или травмы. Современная теория канцерогенеза связана с генетическими нарушениями и накоплением мутаций в двух классах генов, разделенных как по характеру своего действия, так и по типам кодируемых белков. Для возникновения трансформированного клеточного клона необходимо от 5 до 9 мутаций в протоонкогенах, или доминантных онкогенах, и столько же мутаций в антионкогенах или рецессивных онкогенах (Е.Н.Имянитов, 2012). Экзогенные и эндогенные факторы могут влиять лишь на скорость возникновения мутаций, однако подобное влияние чаще всего опосредуется через накопление мутаций в генах [11].

Исследования последних лет изменили взгляд на ФР развития злокачественных опухолей. Из огромного числа известных эпидемиологических факторов, теоретически способных повысить риск развития того или иного злока-

чественного заболевания, Всемирная организация здравоохранения в 2015 г. выделила только 6 глобальных факторов:

- Возраст.
- Курение.
- Ожирение.
- Отсутствие физической активности – гиподинамия.
- Репродуктивные проблемы (урбанизация и экономическое развитие).
- Инфекция.

Из перечисленных факторов лишь возраст относится к неконтролируемой группе. Остальные факторы поддаются влиянию как медицинского, так и социального сообществ.

В России в 2015 г. стандартизованный показатель заболеваемости РМЖ составил 49,75 на 100 тыс. женского населения. За последние 10 лет прирост заболеваемости составил +21,4% при среднегодовом уровне +1,91%. Абсолютное число заболевших в 2015 г. превысило 66,5 тыс. (66 621), а средний возраст больных зарегистрирован на цифре 61,3. Наибольшее число заболевших (10 812) отмечено в возрастной группе 60–64 лет [7]. В структуре смертности женщин наибольший удельный вес имеют также злокачественные новообразования молочной железы (16,7%). Число умерших в 2015 г. – 23 052, при этом стандартизованный показатель смертности, составивший 15,17, снизился за последние 10 лет на 12,53%. Средний возраст умерших от РМЖ – 65,8 года [7]. Сегодня известно более 80 эпидемиологических ФР развития РМЖ, однако, согласно данным экспертных онкологических организаций, значимых ФР около 10.

В 2017 г. Национальная всеобщая онкологическая сеть (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) выделила основные ФР развития РМЖ:

- женский пол;
 - возраст;
 - семейная история РМЖ в молодом возрасте;
 - длительный прием МГТ;
 - лучевая терапия грудной клетки в анамнезе;
 - доброкачественные пролиферативные заболевания молочной железы;
 - повышенная маммографическая плотность;
 - генетические мутации – BRCA1/2-гены [1].
- Европейское общество медицинских онкологов делает акцент на всего 6 значимых ФР развития РМЖ:
- генетическая предрасположенность;
 - ионизирующая низкочастотная радиация;
 - атипическая гиперплазия молочной железы по данным биопсии;
 - диета с избыточным потреблением жиров;
 - избыточная масса тела (ожирение);
 - потребление алкоголя и воздействие эстрогенов (эндо- и экзогенных) [12].

Результаты клинических исследований, оценивающих относительный риск (ОР) развития РМЖ на фоне МГТ, пестрят различными данными – от повышающих риск развития РМЖ до протективных эффектов этой группы препаратов. Более того, частота развития РМЖ в разных странах различна. Поэтому имеющиеся в настоящее время данные не могут быть применимы повсеместно. Степень связи между РМЖ и МГТ остается неоднозначной [6, 12, 13]. В настоящее время нет возможности констатировать эффект МГТ на развитие РМЖ, поскольку применяемые препараты отличаются по составу, форме и дозировке компонентов [13–15]. Ориентироваться на результаты исследований, проведенных с использованием старых лекарственных препаратов, которые не фигурируют в клинической практике, без учета конкретного метода МГТ и «портрета» пациентки не представляется возможным.

Как было отмечено в ранее опубликованных работах, ОР развития РМЖ на фоне длительного применения МГТ может достигать 8%, а по данным других авторов – 26% по сравнению с популяционным риском в постменопаузе – 4%. Эти результаты не дифференцировали ни методы, ни формы МГТ, ни различные группы пациенток в зависимости от индивидуальных ФР [16, 17]. В других публикациях прослежен рост показателей ОР РМЖ на фоне МГТ в зави-

симости от продолжительности приема препаратов. I.Fentiman показал, что риск РМЖ увеличивается на 2,3% ежегодно при применении МГТ [18]. Такие цифры коррелируют с риском развития РМЖ, увеличивающегося с возрастом.

Прогрессивное повышение риска развития РМЖ после 3 лет использования комбинированной МГТ продемонстрировано авторами под руководством R.Chlebowski и соавт. [19]. После прекращения приема препаратов МГТ уже через 6 мес риск развития РМЖ возвращается к популяционному согласно данным L.Weiss и соавт. [16]. Оценка отсутствия влияния МГТ на смертность от РМЖ проведена I.Fentiman еще в 2002 г. [18]. В ряде работ доказано, что при длительном применении МГТ риск развития инвазивной дольковой карциномы значительно выше, чем инвазивного протокового рака, экспрессирующего рецепторы стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона) [16, 20, 21].

Согласно Международным рекомендациям по МГТ 2016 г., в большинстве продолжительных исследований отражено применение одной конкретной комбинации перорального эстрогена и прогестагена и высказано предположение о возможном повышении риска развития РМЖ с увеличением длительности проводимого лечения [6]. Для определения дифференцированного подхода к оценке влияния МГТ на риск развития РМЖ представляется целесообразным предъявить результаты исследований оценки монотерапии эстрогенами и комбинированного режима МГТ.

Монотерапия эстрогенами

Проведенное исследование женщин, перенесших гистерэктомию и применявших эстроген в качестве МГТ, не выявило повышения риска развития РМЖ. Риск оказался ниже даже в группе плацебо, хотя разница статистически незначима [22]. В исследовании WHI у женщин на фоне монотерапии конъюгированными экин-эстрогенами (КЭЭ) в дозе 0,625 мг в течение почти 7 лет отмечено снижение риска развития РМЖ на 23% (ОР 0,77; 95% доверительный интервал – ДИ 0,59–1,01) [23]. Только на основании результатов анализа данных исследования продолжительностью 10,7 года о влиянии монотерапии эстрогенами на риск развития РМЖ, уровень заболеваемости у этой группы женщин оказался статистически достоверно ниже, а увеличения частоты аномальных маммографических изображений у этой группы женщин не прослеживалось [24, 25].

Полученные данные ряда обсервационных исследований свидетельствуют об увеличении риска развития РМЖ при применении монотерапии эстрогенами. Такая взаимосвязь отмечена среди женщин негроидной расы, применявших эстроген длительное время – более 10 лет. ОР развития инвазивного рака достигал 1,41 (95% ДИ 0,95–2,10) [26]. Анализ данных рандомизированного контролируемого исследования WHI показал значительное увеличение маммографической плотности на фоне использования КЭЭ в течение 2 лет по сравнению с контрольной группой [27]. Среди женщин возрастной группы 50–64 лет, лечение менопаузального синдрома которым проводилось конъюгированными эстрогенами, отмечено увеличение ОР развития РМЖ на фоне лечения до 1,3 (95% ДИ 1,21–1,40; $p < 0,0001$) [28]. W.Chen и соавт. (2006 г.) проанализировали результаты монотерапии на протяжении более 20 лет и пришли к выводу, что повышение ОР РМЖ достигало 1,42 (95% ДИ 1,13–1,77), имело статистически достоверные результаты [29].

Было отмечено, что существуют значительные различия в численности групп рандомизированных клинических и обсервационных исследований в отношении продолжительности МГТ и возраста больных на момент начала лечения. Например, многие из женщин в исследовании WHI не начинали МГТ до наступления постменопаузы, в то время как в популяционных исследованиях начало лечения совпадало с клиническими признаками менопаузального синдрома и проводилось в течение более длительного периода времени [30]. Одна из гипотез, выдвинутых для объяснения явного противоречия в резюме исследований, заключается в том, что кратковременное применение монотерапии эстрогенами может уменьшать риск развития РМЖ, инду-

цируя апоптоз оккультных новообразований молочной железы, в то время как длительное применение может стимулировать рост новой опухоли, тем самым увеличивая риск развития РМЖ [31]. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить эту гипотезу (NCCN, 2017) [1].

Исследования по влиянию конъюгированных эстрогенов на развитие доброкачественных пролиферативных заболеваний молочной железы провели T.Rohan и соавт. (2008 г.) и выявили удвоение рисков [32]. Противоречивые данные, полученные в исследованиях оценки влияния монотерапии экин-эстрогенами на риск развития РМЖ, подтверждают невозможность оценки отдельно взятого фактора без учета значимых рисков развития РМЖ. Углубленный анализ результатов исследования WHI показал, что большинство участниц имели избыточную массу тела или ожирение, что могло повлиять на исходный риск развития РМЖ. Как было указано выше, именно избыточная масса тела является одним из глобальных ФР развития РМЖ, по данным Всемирной организации здравоохранения (2015 г.). Рандомизированное исследование, в котором бы напрямую сравнивались монотерапия эстрогенами и комбинированная МГТ, отсутствует, но на основании ряда наблюдательных исследований, в том числе Исследования здоровья медицинских сестер (Nurses' Health Study), можно предположить, что длительное применение эстрогенов в виде монотерапии может ассоциироваться с небольшим увеличением ОР развития РМЖ у стройных, более молодых женщин, но этот потенциальный риск ниже, чем риск, связанный с комбинированной терапией [28, 29, 33]. В качестве эстрогенов использовались КЭЭ, а не эстрадиол. Эти данные нельзя надежно экстраполировать на более молодых женщин или пациенток с меньшей степенью ожирения и на применение эстрадиола. Доступные в настоящее время данные не позволяют предположить различия в риске между пероральным и трансдермальным путями применения эстрадиола [34]. Согласно последним международным рекомендациям по менопаузе монотерапия КЭЭ в течение 7,1 года снижает риск диагностирования РМЖ и смертности у женщин после гистерэктоми [35].

Комбинированный режим назначения МГТ

Обзор имеющихся сегодня данных [36] позволяет сделать заключение, что отдельные прогестагены могут различаться по своим воздействиям на риск развития РМЖ. Прогестагены способны как ингибировать (за счет усиления апоптоза), так и стимулировать пролиферацию опухолевых клеток молочной железы, и эти механизмы во многом зависят от гормонального микроокружения в ткани самой молочной железы, особенно в ее строме [6]. Многочисленные исследования *in vitro* также продемонстрировали двойное пролиферативное и ингибиторное воздействие прогестагенов на клетки ткани молочной железы [37].

A.McTiernan и соавт. в своем исследовании выявили рост заболеваемости РМЖ на 26% в группе женщин, получавших комбинированную МГТ (ОР 0,26; 95% ДИ 1,00–1,59) за счет увеличения маммографической плотности [38]. Повышение маммографической плотности усложняет скрининг РМЖ (т.е. выявление бессимптомных опухолей), диагностический поиск и требует увеличения частоты выполнения маммографии до ежегодной [39, 40]. По мнению R.Chlebowski и соавт. (2010 г.), использование комбинированной МГТ связано со значительным повышением не только заболеваемости, но и смертности женщин от РМЖ [41]. Однако увеличенный риск развития РМЖ на фоне комбинированной МГТ быстро снижается после прекращения ее использования [42]. Рост гормон-рецептор-позитивного РМЖ может стимулироваться под влиянием МГТ, но при этом он диагностируется раньше, является более дифференцированным, что повышает эффективность лечения и улучшает прогноз [43].

Исследование WHI (2002 г.) по применению комбинации эстроген + прогестаген и ряд крупных наблюдательных исследований показали увеличение риска не менее чем через 5 лет применения, предполагая возможное стимулирующее влияние на уже существующие (латентные или дормант-

ные) опухоли [28, 33–35, 39]. Только при отсутствии коррективы ОР РМЖ на фоне МГТ был значимым, но после коррекции с учетом глобальных ФР статистическая достоверность более не достигалась [44]. Общее возможное повышение риска развития РМЖ, связанное с МГТ, невелико и оценивается в менее чем 0,1% в год, или менее 1,0 случая на 1 тыс. женщин на 1 год использования. Этот уровень схож или ниже, чем повышение риска развития РМЖ, связанное с такими факторами образа жизни, как сниженная физическая активность, ожирение и употребление алкоголя. Данные, полученные в исследовании WHI, не показали повышения риска у женщин, впервые применяющих МГТ в течение 5–7 лет после начала терапии [44].

Последние результаты большого французского когортного исследования продемонстрировали значительное повышение риска развития РМЖ у женщин, получающих краткосрочные (т.е. 2 года или меньше) комбинированные режимы МГТ в постменопаузе по сравнению с контрольной группой, не применявшей это лечение [45]. В трех исследованиях было высказано предположение, что микронизированный прогестерон или дидрогестерон могут быть связаны с более низким риском, чем синтетический прогестаген. По результатам крупного европейского наблюдательного исследования высказано предположение, что микронизированный прогестерон или дидрогестерон, применяемые совместно с пероральным или трансдермальным эстрадиолом, могут быть связаны с лучшим профилем безопасности в отношении РМЖ, чем синтетические прогестагены [46]. Исследование «случай–контроль» (E.Cordina-Duverger и соавт., 2013), проведенное во Франции, также показало более низкий уровень риска при применении прогестерона, чем при применении синтетических прогестагенов [47]. В регистрационном исследовании, проведенном в Финляндии, сообщалось об отсутствии повышения риска при применении дидрогестерона после 5 лет терапии по сравнению с синтетическими прогестагенами [48]. Результаты анализа митогенных или антимитогенных эффектов прогестагенов оказались противоречивыми [49]. В поддержку митогенных эффектов прогестагенов выступают данные исследований *in vivo* на неизменной ткани молочной железы: именно во время лютеиновой фазы менструального цикла, когда уровень прогестерона наиболее высокий, пролиферация клеток оказалась выраженной [50]. С другой стороны, эффекты влияния прогестагенов на ткань молочной железы зависят от их структуры, дозы и продолжительности воздействия. Определенные прогестагены стимулируют пролиферацию, а другие ингибируют пролиферативную трансформацию клеток РМЖ [51].

Низкодозированные и ультранизкодозированные комбинированные препараты МГТ отличаются более благоприятным профилем безопасности, расширяя их применение [52]. Новое поколение прогестагенов, уже вошедших за последние годы в клиническую практику, отличается широким спектром биологических эффектов, большей тропностью к рецепторам стероидных гормонов и вследствие этого нейтральным влиянием на клетки молочной железы.

Дроспиренон – прогестаген IV поколения – первый синтетический прогестин, который не является производным половых стероидов, а синтезируется на основе 17 α -спиронолактона. Химически дроспиренон подобен мочегонному и гипотензивному препарату – спиронолактону и обладает антиминералокортикоидным и антиандрогенным свойствами. Его фармакологический профиль значительно ближе к натуральному прогестерону по сравнению с синтетическими аналогами. В ткани молочной железы прогестерон превращается в два типа стероидов: 4-прегнин и 5 α -прегнаны. Превращение в 4-прегнин обратимо, а в 5 α -прегнаны – нет. Высокий уровень 4-прегнина характерен для нормальной ткани молочной железы и способствует подавлению пролиферации и деления клеток. Высокая концентрация 5 α -прегнанов обнаруживается при злокачественных опухолях молочной железы и способствует процессам пролиферации и делению клеток [53, 54].

Дроспиренон имеет меньшее влияние на эпителиальные клетки молочной железы. В экспериментальном исследовании X.Fu и соавт. (2008 г.) выявили влияние прогестерона,

медроксипрогестерона ацетата, дроспиренона и нестероидного прогестерона самостоятельно или с 17 β -эстрадиолом на миграцию и инвазию клеток РМЖ T47-D. Работа проведена на основании анализа актин-регуляторного белка мозина и цитоскелетного ремоделирования. Было продемонстрировано, что горизонтальная миграция клеток РМЖ и инвазия трехмерных матриц усиливаются всеми прогестинами, но медроксипрогестерона ацетат является наиболее активным, а дроспиренон – наименее. Эти результаты подтверждают концепцию, согласно которой каждый прогестин действует по-разному на клетки РМЖ [55].

В другой экспериментальной работе менее выраженное развитие боковых ответвлений протоков молочной железы отмечено при использовании дроспиренона и натурального прогестерона по сравнению с медроксипрогестерона ацетатом. Дроспиренон показал превосходный профиль безопасности *in vivo* в отношении диссоциации пролиферативных эффектов на ткань молочной железы [56]. Опубликованные данные рандомизированного когортного исследования EURAS-HRT, проведенного в 7 европейских странах с участием более 30 тыс. женщин в постменопаузе (>100 тыс. женщин-лет наблюдения), статистически достоверно продемонстрировали снижение ОР развития РМЖ железы до 0,7 (скорректированный ОР 0,7; 95% ДИ 0,5–1,2) на фоне комбинации дроспиренон/эстрадиол [57]. Биологическим объяснением результатов исследования могут служить не только возможная роль минералокортикоидных рецепторов, но и влияние дроспиренона на метаболические процессы в организме женщины. Тем не менее в настоящее время недостаточно данных клинических исследований для полной оценки возможной разницы в частоте развития РМЖ при использовании разных типов, доз и путей введения препаратов МГТ. Группа экспертов NCCN 2017 г. не рекомендует использовать МГТ для женщин после перенесенного РМЖ и принимающих тамоксифен, ралоксифен, анастрозол или экземестан вне клинических испытаний.

Учитывая эволюцию взглядов на МГТ, а также широкий спектр современных препаратов, необходимо в ежедневной клинической практике руководствоваться ключевыми положениями Международного общества по менопаузе, сформулированными для женщин зрелого возраста, и применению МГТ (2016 г.) и акцентирующими внимание на ассоциации МГТ и РМЖ:

- Риск РМЖ у женщин старше 50 лет, получающих МГТ, представляет собой сложную проблему.
- Повышение риска развития РМЖ связано главным образом с добавлением синтетического прогестагена к эстрогенной терапии (непрерывный комбинированный режим КЭЭ + МПА) и зависит от ее длительности.
- Риск может быть ниже при применении микронизированного прогестерона или дидрогестерона, чем при использовании синтетического прогестагена.
- Риск развития РМЖ, связанный с проведением МГТ, невелик и неуклонно снижается после ее прекращения.
- Имеющихся в настоящее время данных по безопасности недостаточно для поддержки назначения МГТ (монотерапии эстрогенами или эстроген-прогестагенными препаратами) женщинам, перенесшим РМЖ.
- До назначения МГТ следует оценить риск развития РМЖ.
- Возможно увеличенный риск развития РМЖ, связанный с МГТ, может быть частично уменьшен путем отбора женщин с исходно более низким индивидуальным риском, включая низкую плотность молочной железы, а также путем образования по вопросам превентивных мер, направленных на коррекцию образа жизни (снижение массы тела, приема алкоголя и увеличение физической активности).
- У женщин, принимающих МГТ, в случае высокой плотности молочной железы следует проводить ежегодную маммографию [15].

Представленные данные международных исследований и экспертных организаций полностью и аргументированно изменяют взгляд на проблему повышения риска развития РМЖ на фоне МГТ. МГТ не относится к глобальным ФР развития РМЖ. Влияние комбинированной терапии

может стимулировать рост уже существующей опухоли, а не инициировать злокачественный процесс. Необходимы дальнейшие исследования для корреляции современных низко- и ультранизкодозированных препаратов МГТ как кофактора или самостоятельного ФР развития РМЖ или превентивной группы препаратов с учетом «портрета» женщины и наследственного ФР, а также взаимосвязи с разными молекулярными подтипами РМЖ.

Литература/References

1. NCCN – Evidence-Based Cancer Guidelines <https://www.nccn.org/>
2. Юренева С.В. Ведение женщины с менопаузальными расстройствами. Оптимизация рисков. М., 2016. / Iureneva S.V. Vedenie zhen'shchin s menopauzal'nymi rasstroistvami. Optimizatsiia riskov. M., 2016. [in Russian]
3. Балан В.Е., Андреева Е.Н., Ильина Л.М. ЗГТ и рак молочной железы: хронология научных доказательств причины необоснованного устойчивого страха. Обзор. Пробл. репродукции. 2013; 4: 94–102. / Balan V.E., Andreeva E.N., Il'ina L.M. ZGT i rak molochnoi zhelezы: khronologiya nauchnykh dokazatel'stv prichiny neobosnovannogo ustoychivogo strakha. Obzor. Probl. reproduktcii. 2013; 4: 94–102. [in Russian]
4. Сметник В.П., Коновалова В.Н. Заместительная гормонотерапия и риск рака молочных желез у женщин в постменопаузе: анализ некоторых эпидемиологических исследований. Рос. онкол. журн. 2011; 2: 53–6. / Smetnik V.P., Konovalova V.N. Zamestitel'naiia gormonoterapiia i risk raka molochnykh zhelez u zhenitsin v postmenopauze: analiz nekotorykh epidemilogicheskikh issledovaniy. Ros. onkol. zhurn. 2011; 2: 53–6. [in Russian]
5. Gompel A, Santen RJ. Hormone therapy and breast cancer risk 10 years after the WHI.
6. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19: 109–50. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166
7. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, 2017. / Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novooobrazovaniia v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNIOf im. P.A.Gertsena, filial FGBU NMIrT Minzdrava Rossii, 2017. [in Russian]
8. Coates AS. Evolution of the St. Gallen Consensus process for the optimal treatment of women with breast cancer. *The Breast* 2015; 24 (Suppl. 1): PG 01.
9. Семиглазов В.Ф., Палтеев Р.М., Семиглазов В.В. и др. Общие рекомендации по лечению раннего рака молочной железы St. Gallen-2015, адаптированные экспертами Российского общества онкомаммологов. Опухоли женской репродуктивной системы. 2015; 3: 43–60. / Semiglazov V.F., Paltuev R.M., Semiglazov V.V. i dr. Obshchie rekomendatsii po lecheniiu rannego raka molochnoi zhelezы St. Gallen-2015, adaptirovannye ekspertami Rossiiskogo obshchestva onkomammologov. Opukholi zhen'skoi reproduktivnoi sistemy. 2015; 3: 43–60. [in Russian]
10. Shapiro S, Farmer RD, Stevenson JC et al. Does hormone replacement therapy (HRT) cause breast cancer? An application of causal principles to three studies: Part 5. Trends in breast cancer incidence in relation to the use of HRT. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2013; 39 (39): 80–8.
11. 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]
12. Senkus E, Kyriakides S, Obno S et al. Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2015; 26 (5): 8–30. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv298>
13. Юренева С.В., Ильина Л.М. Ведение женщины в постменопаузе: на что опираться врачу в клинической практике? *Мед. совет*. 2014; 9: 34–9. / Iureneva S.V., Il'ina L.M. Vedenie zhen'shchin v postmenopauze: na chto opirat'sia vrachu v klinicheskoi praktike? *Med. sovet*. 2014; 9: 34–9. [in Russian]
14. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: 359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210
15. WHO, corp-author. <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html> Breast cancer: Prevention and control. Retrieved October 19, 2016.

16. Chen C-L, Weiss NS, Newcomb P et al. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA* 2002; 287: 734–41.
17. 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; 288 (3): 321–33.
18. Fentiman IS. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and breast cancer. *Int J Clin Pract* 2002; 56 (10): 755–9.
19. Cblebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350 (10): 991–1004.
20. Li CI, Malone KE, Porter PL et al. Relationship between long duration and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 2003; 289: 3254–63.
21. Хамошина М.Б., Бриль Ю.А. Менопаузальные расстройства – вариативность терапевтических подходов. М., 2014. / Khamoshina M.B., Bril' Yu.A. Menopauzal'nye rasstroistva – variativnost' terapevticheskikh podkhodov. M., 2014. [in Russian]
22. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15082697>
23. 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: 321–33.
24. LaCroix AZ, Cblebowski RT, Manson JE et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305: 1305–14.
25. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295: 1647–57.
26. Rosenberg L, Palmer JR, Wise LA, Adams-Campbell LL. A prospective study of female hormone use and breast cancer among black women. *Arch Intern Med* 2006; 166: 760–5.
27. McTiernan A, Cblebowski RT, Martin C et al. Conjugated equine estrogen influence on mammographic density in postmenopausal women in a substudy of the women's health initiative randomized trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6135–43.
28. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419–27.
29. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1027–32.
30. Cblebowski RT. Menopausal hormone therapy, hormone receptor status, and lung cancer in women. *Semin Oncol* 2009; 36: 566–71.
31. Santen RJ, Allred DC. The estrogen paradox. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 496–97.
32. Roban TE, Negassa A, Cblebowski RT et al. Conjugated equine estrogen and risk of benign proliferative breast disease: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 563–71.
33. Fournier A, Berrino F, Clavell-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107: 103–11.
34. Bakken K, Fournier A, Lund E et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. *The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*. *Int J Cancer* 2011; 128: 144–56.
35. Anderson GL, Cblebowski 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.
36. ACOG Committee opinion No 556. Postmenopausal Estrogen Therapy: Route of Administration and Risk of Venous Thromboembolism. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 887–904.
37. Kubli H, Schneider HPG. Progesterone – promoter or inhibitor of breast cancer. *Climacteric* 2013; 16 (Suppl. 1): 54–68.
38. McTiernan A, Martin CF, Peck JD et al. Estrogen-plus-progestin use and mammographic density in postmenopausal women: Women's Health Initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1366–76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16174858>
39. Cblebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al. WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 3243–53.

40. Протасова А.Э., Вандеева Е.Н. Диффузные заболевания молочной железы: новый вектор таргетной терапии. Гинекология. 2017; 19 (2): 48–55. / Protasova A.E., Vandeeva E.N. Diffuznyye zabolevaniya molochnoi zhelezy: novyi vektor targetnoi terapii. Gynecology. 2017; 19 (2): 48–55. [in Russian]
41. Cblebowski RT, Anderson GL, Gass M et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. JAMA 2010; 304: 1684–92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20959578>
42. Cblebowski RT, Kuller LH, Prentice RL et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. N Engl J Med 2009; 360: 573–87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19196674>
43. Wiegatz I. Effects of endogenous and exogenous hormones on breast epithelium. Meeting Abstracts of the 12th World Congress on the Menopause. Climacteric 2008; 11 (Suppl. 2): 56.
44. Anderson GL, Cblebowski RT, Rossouw JE et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. Maturitas 2006; 55: 103–15.
45. Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? J Clin Oncol 2009; 27: 5138–43.
46. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. Breast Cancer Res Treat 2008; 107: 103–11.
47. Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A et al. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. PLoS One 2013; 8: e78016.
48. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. Obstet Gynecol 2009; 113: 65–73.
49. Santen RJ, Allred DC, Ardoin CA et al. Postmenopausal Hormone Therapy. An Endocrine Society Scientific Statement. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95 (Suppl. 1): 1–66.
50. Santen RJ. Risk of breast cancer with progestins: critical assessment of current data. Steroids 2003; 68: 953–64. Ross RK et al. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 328–32.
51. Horwitz KB et al. Rare steroid receptor-negative basal-like tumorigenic cells in luminal subtype human breast cancer xenografts. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 5774–9.
52. Practice Bulletin ACOG No. 141: Management of Menopausal Symptoms. Obstet Gynecol 2014; 123: 202–16.
53. Wiebe JP et al. The 4-pregnene and 5 α -pregnane progesterone metabolites formed in nontumorous and tumorous breast tissue have opposite effects on breast cell proliferation and adhesion. Cancer Res 2000; 60: 936–43.
54. Bray JD, Jelinsky S, Gbatge R et al. Quantitative analysis of gene regulation by seven clinically relevant progestins suggests a highly similar mechanism of action through progesterone receptors in T47D breast cancer cells. J Steroid Biochem Mol Biol 2005; 97: 328–41.
55. Fu XD, Giretti MS, Goglia L et al. Comparative actions of progesterone, medroxyprogesterone acetate, drospirenone and nesterone on breast cancer cell migration and invasion. BMC Cancer 2008; 8: 166.
56. Otto C, Fuchs I, Altmann H et al. Comparative analysis of the uterine and mammary gland effects of drospirenone and medroxyprogesterone acetate. Endocrinology 2008; 149 (8): 3952–9.
57. Hofseth IJ, Raafat AM, Osuch JR et al. Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4559–65.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Протасова Анна Эдуардовна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО СПбГУ, проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова», проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова». E-mail: protasova1966@yandex.ru

Юренина Светлана Владимировна – д-р мед. наук, проф. ФГБУ «НЦАГиП им. В.И.Кулакова»

Вандеева Екатерина Николаевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова»