

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

Л.В. Сутурина,

доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья
ФБГУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, г. Иркутск

В статье представлен обзор публикаций последних лет, посвященных оценке риска развития рака молочных желез при использовании комбинированных гормональных контрацептивов.

Ключевые слова: рак молочной железы, гормональная контрацепция.

BREAST CANCER AND HORMONAL CONTRACEPTIVES

L.V. Suturina

Federal Budgetary State Institution «The Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems» SB RAMS (Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences), Irkutsk, Russia

The article presents the overview of recent publications that cover breast cancer risk assessment in relation to the use of combined hormonal contraceptives.

Key words: breast cancer, hormonal contraception.

Потенциальная связь между приемом комбинированных гормональных контрацептивов, раком молочных желез (РМЖ) и смертностью, связанной с РМЖ, — предмет целого ряда исследований последних 20 лет. *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* (1996). При мета-анализе данных 54 работ отмечено, что относительный риск (ОР) обнаружения РМЖ во время применения комбинированных гормональных контрацептивов (КОК) составляет 1.24; однако через 5–9 лет после прекращения их приема ОР снижается до 1.07. Авторами данного исследования была отмечена связь наличия в анамнезе беременностей и риска развития рака молочной железы при приеме КОК: до первой доношенной беременности ОР РМЖ во время их приема составил 1.33, а через 5–9 лет после прекращения использования КОК — только 1.1; у женщин после доношенной беременности ОР РМЖ во время приема КОК составил всего 1.21, а через 5–9 лет после прекращения приема КОК — 1,11 [4].

В ходе популяционного исследования случай-контроль (NICHD Women's CARE Study, 2002) повышения риска развития рака молочных желез при приеме ОК не выявлено ни во время приема КОК (ОР=1.0), ни при использовании их ранее (ОР=0.9). По данным этого исследования, риск РМЖ не увели-

чивался и при наличии РМЖ у близких родственников. Авторами данного исследования было также показано отсутствие зависимости риска РМЖ от дозы эстрогена (>50 µg или <50 µg) [11].

Незначительное увеличение или отсутствие риска рака молочных желез при приеме ГК показано и в других крупных эпидемиологических исследованиях. Так, в многоцентровом исследовании (1,156 случаев РМЖ, 815 контролей), результаты которого были опубликованы R.L с соавт. (2005), риск РМЖ у использовавших гормональные контрацептивы не увеличивался даже при наличии мутаций *BRCA* [12]. Не выявлено повышения риска РМЖ при применении комбинированных гормональных контрацептивов и в исследованиях M. Vessey с соавт (2006) и P.C. Hannaford (2007) [2, 19].

Хотя по данным исследования (NICHD Women's CARE Study, 2002) при пролонгированном применении гормональных контрацептивов (с началом их использования в подростковом возрасте), риск РМЖ не увеличен [11], все же вопрос о безопасности длительного приема комбинированных гормональных контрацептивов нельзя считать окончательно решенным [6]. Мета-анализ 13 когортных исследований, проведенный H. Zhu с соавт. (2012), показал, что риск РМЖ при долговременном приеме ОК возрастает. Авторами проанализированы

источники за 1960–2012 гг. (всего 11,722 случая РМЖ, 859,894 участницы) и установлено, что у женщин, когда-либо использовавших КОК, в сравнении с женщинами, никогда не применявшими гормональные контрацептивы, относительный риск РМЖ невелик и составляет 1.08. Однако каждые 10 лет использования ОК риск РМЖ возрастает на 14% [13].

В то же время, по мнению экспертов (Schneider Н.Р., 2005, А. Mueck, 2007), клиницистам, принимающим решение о назначении половых гормонов, нужно оценивать не только риски, но и очевидную пользу комбинированных гормональных контрацептивов, в том числе их профилактические эффекты относительно развития рака других локализаций [1, 2, 5, 9, 12, 18, 19].

Ряд исследований свидетельствует о том, что риск рака молочной железы может меняться в зависимости от носительства определенных генов, возраста, этнической принадлежности женщин и наличия прочих факторов риска, например, ожирения [15, 17].

Риск рака молочной железы повышен у женщин с отягощенным семейным анамнезом, особенно у носительниц мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*, однако даже у этой категории женщин нет очевидных сведений об увеличении данного риска при использовании гормональных контрацептивов. В «Руководстве по приемлемости применения контрацептивов» (WHO, 2009), наличие отягощенного по РМЖ семейного анамнеза классифицируется как первая категория приемлемости, т.е. в данном случае нет ограничений для их применения (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf). В работе Jodice S. с соавт. (2010) проведен метаанализ 18 исследований, посвященных оценке риска РМЖ и РЯ у носительниц мутаций *BRCA1/2*, показано снижение риска рака яичников, пропорциональное длительности приема контрацептивов.

Рядом авторов отмечено отсутствие связи возникновения рака молочных желез с приемом современных контрацептивов, в отличие от КОК, применявшихся до 1975 года, использование которых было ассоциировано с возрастанием риска РМЖ [7]. По-видимому, это связано не только с уменьшением доз эстрогенного компонента, но и с использованием в современных контрацептивах инновационных гестагенов, отличиями их периодов полувыведения и особенностями взаимодействия различных прогестинов со стероидными рецепторами. Необходимо принимать во внимание не только состав ком-

бинированных гормональных контрацептивов, но и режим их назначения. В частности, в экспериментальном исследовании Merki-Feld G.S. с соавт. (2012) получены данные об особенностях процессов пролиферации в культурах клеток рака молочной железы при различной длительности воздействия различных эстрогенов и прогестагенов. Авторы показали, что воздействие диеногеста на эстроген-индуцированную пролиферацию при пролонгированном применении выражено только в комбинации с эстрадиолом, тогда как дросперинон и номегестрол-ацетат влияют на пролиферативные процессы, вызванные этинилэстрадиолом. При прерывистом режиме применения дроспиренон снижает клеточную пролиферацию, вызванную эстрадиолом, а левоноргестерол влияет только на пролиферативные процессы, обусловленные воздействием этинилэстрадиола [8]. В то же время очевидно, что риск РМЖ при долговременном применении эстрадиол-содержащих КОК должен быть оценен в ходе дальнейших клинических исследований.

На основе приблизительно 820 000 женщин-лет наблюдения (длительность наблюдения в целом составила свыше 39 лет) доказано, что использование гормональных контрацептивов не влияет на риск смерти от рака молочных желез, причем показатель смертности у долговременных пользователей КОК даже ниже по сравнению с их сверстницами, никогда не получавшими эту терапию [10, 14].

Оценке возможного увеличения риска рецидива рака молочной железы (РМЖ) при применении гормональных контрацептивов посвящен ряд клинических исследований. В 2012 году были опубликованы клинические рекомендации по выбору метода контрацепции у женщин, получавших лечение по поводу РМЖ, в котором указано, что этим пациенткам не следует применять КОК (уровень доказательности А), им рекомендуется использовать ВМС (А); у пациенток с анемией есть преимущества применения контрацептивов, содержащих только прогестины (А), а для женщин, получающих тамоксифен, предпочтительнее ВМС с левоноргестрелом (В) [16].

Заключение

Анализ исследований, посвященных оценке риска развития РМЖ при применении современных комбинированных гормональных контрацептивов, свидетельствует об их безопасности у большинства женщин.

Небольшие дозы этинилэстрадиола и современные прогестагены, входящие в состав КОК, которые

применяются в последние десятилетия, обеспечивая целый ряд протективных эффектов относительно доброкачественных и некоторых злокачественных опухолей.

Есть убедительные экспериментальные данные о том, что эстрадиол в сочетании с современными синтетическими прогестагенами в составе

КОК не оказывает неблагоприятного воздействия на ткань молочной железы независимо от режима приема.

При консультировании пациенток нужно обращать их внимание на необходимость устранения такого важного фактора риска развития РМЖ, как ожирение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гормональная контрацепция и рак: за и против/ Ю.Г. Паяниди [и др] // Онкогинекология. 2012. № 3. 10–16.
2. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study / P.C. Hannaford [et al.] // Br Med J, 2007. № 335. P. 651.
3. Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment / V. Cogliano [et al] // Lancet Oncol., 2005. № 6(8). P. 552–553.
4. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies // Lancet, 1996. № 347. P. 1713–1727.
5. Hormonal contraception and risk of cancer/ D.Cibula [et al.] // Human Reproduction Update, 2010. N.6, vol. 16. P. 631–650.
6. Hormone replacement therapy and breast cancer in former users of oral contraceptives — The Norwegian women and cancer study/ E. Lund [et al.] // Int J. Cancer, 2007. №. 121. P. 645–648.
7. Iodice S., Barile M., Rotmensz N., et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA ½ carriers: a meta-analysis.//European journal of cancer, 2010. № 46. P. 2275–2284.
8. Merki-Feld G.S., Seeger H., Mueck A.O. Proliferative effects of estradiol- or ethinylestradiol-progestogen combinations on human breast cancer cells in intermitted and long-term regimen// Horm Metab Res, 2012. № 44. P. 415–421.
9. Mueck A.O., Seeger H. The World Health Organization defines hormone replacement therapy as carcinogenic: is this plausible? // Gynecol Endocrinol., 2008. № 24(3). P. 129–132.
10. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study / P.C. Hannaford [et al] // BMJ, 2010. № 340. P. 927.
11. Oral contraceptives and the risk of breast cancer / P.A Marchbanks [et al.] // N Engl J Med, 2002. № 346. P. 2025–2032.
12. Oral contraceptive use and risk of early-onset breast cancer in carriers and noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations / R.L. Milne. [et al] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev., 2005. № 14(2). P. 350–356.
13. Oral contraceptive use and risk of breast cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies/ H.Zhu [et al.]// Eur J Contracept Reprod Health Care, 2012. № 17(6). P. 402–414.
14. Oral Contraceptives and the Risk of Death From Breast Cancer/ Ph.A. Wingo [et al.]// Obstetrics & Gynecology, 2007. N. 4. Vol. 110. P. 793–800.
15. Perks C.M., Holly J.M. Hormonal mechanisms underlying the relationship between obesity and breast cancer // Endocrinol Metab Clin North Am, 2011. № 40(3). P. 485–507.
16. Polonsky M. Cancer and contraception: Release date May 2012 SFP Guideline // Contraception., 2012. № 86(3). P. 191–198.
17. Roberts D.L., Dive C., Renehan A.G. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives // Annu Rev Med, 2010. № 61. P. 301–316.
18. Schneider H.P., Mueck A.O., Kuhl H. IARC Monographs Program on Carcinogenicity of combined hormonal contraceptives and menopausal therapy// Climacteric, 2005. № 8. P. 311–316.
19. Vessey M., Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968–2004 // Br J Cancer, 2006. № 95. P. 385–389.