

МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МУТАЦИЯМИ ГЕНОВ *BRCA1/2*. БАЛАНС ПОЛЬЗЫ И РИСКА

**Ю. Г. Паяниди^{1,2,3}, В. Ю. Сельчук², Ю. Э. Доброхотова³, Н. В. Коротких⁴,
О. П. Гребенникова², М. Р. Нариманова³**

¹ ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

⁴ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко»
Минздрава России, г. Воронеж

Цель исследования. Провести систематический анализ данных, накопленных в современной литературе, чтобы оценить пользу и риски от менопаузальной гормональной терапии для носителей мутаций генов *BRCA1/2* после профилактической аднексэктомии.

Материал и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в PubMed по данной теме, опубликованных за последние 10 лет.

Результаты. Многочисленные международные исследования подтвердили, что женщины с мутациями генов *BRCA1/2* имеют повышенный риск развития рака яичников и рака молочной железы на протяжении жизни по сравнению с общей популяцией и поэтому должны подвергаться профилактической аднексэктомии для снижения онкологического риска. МГТ после профилактических операций у таких пациентов, по-видимому, не оказывает неблагоприятного эффекта и не сводит на нет снижение риска развития рака молочной железы, связанное с профилактической аднексэктомией. Адекватная МГТ должна быть предложена женщинам после профилактических операций, чтобы избежать постменопаузальных симптомов и хронических заболеваний, возникающих вследствие низкого уровня эстрогена, таких как остеопороз и инфаркт миокарда. Однако все показания к назначению МГТ должны иметь четкие медицинские основания, и пациентки должны быть проинформированы об ограниченном количестве данных в отношении онкологической безопасности.

Заключение. Необходимо проведение дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, носители мутаций генов *BRCA1/2*, профилактическая аднексэктомия, рак молочной железы

MENOPAUSAL HORMONE THERAPY (MHT) IN PATIENTS WITH *BRCA 1/2* GENE MUTATIONS. BENEFIT — RISK BALANCE

**Yu.G. Payanidi^{1,2,3}, V. Yu.Selchuyk², Yu.E. Dobrokhotova³, N. V. Korotkikh⁴, O. P. Grebennikova²,
M. R. Narimanova³**

¹ Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry
of Healthcare of the Russian Federation

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine"
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N. I. Pirogov Russian National
Research Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Voronezh State Medical University
named after N. N. Burdenko" of the Ministry of Higher Education, Voronezh

Objective of the study is to conduct a systematic analysis of the data, accumulated in current literature, to assess the benefits and risks of menopausal hormone therapy for the carriers of *BRCA 1/2* gene mutations after prophylactic adnexectomy.

Materials and Methods. The review comprises the data of foreign and Russian scholarly articles found in PubMed on the subject, published over the past 10 years.

Results. Numerous international studies have confirmed that women with *BRCA* 1/2 gene mutations have an increased risk of developing ovarian and breast cancer in their lifetime compared to the general population and, therefore, they should undergo prophylactic adnexectomy to reduce their cancer risk. Menopausal hormone therapy (MHT) after prophylactic surgery in these patients does not appear to have an adverse effect and doesn't undermine the breast cancer risk reduction associated with prophylactic adnexectomy. An adequate menopausal hormone therapy (MHT) should be offered to women after prophylactic surgery to avoid postmenopausal symptoms and chronic diseases associated with low estrogen levels, such as osteoporosis and heart attack. However, all indication for menopausal hormone therapy (MHT) should have clear medical grounds, and patients should be informed about the limited amount of data on oncological safety.

Conclusion. Further research is needed in this regard.

Keywords: menopausal hormone therapy (MHT), carriers of *BRCA* 1/2 gene mutations, prophylactic adnexectomy, breast cancer

Введение

Современные достижения в молекулярной генетике кардинально изменили подходы к профилактике, диагностике и лечению злокачественных новообразований. Сегодня женщинам с подозрением на наследственную предрасположенность к онкологическим заболеваниям настоятельно рекомендуется пройти генетическое консультирование. Особое внимание уделяется носительницам мутаций генов-супрессоров опухолевого роста *BRCA1* и *BRCA2*. Этих женщин относят к группе высокого риска развития рака молочной железы (РМЖ) и рака яичников (РЯ), и они имеют более высокую вероятность смерти от этой патологии по сравнению с общей популяцией. В связи с этим международные руководства рекомендуют всем носителям мутаций генов *BRCA1/2* выполнять двустороннюю аднексэктомию (удаление яичников и маточных труб) в раннем возрасте, чтобы снизить онкологические риски и смертность. В частности, рекомендации NCCN (National Comprehensive Cancer Network) предлагают выполнять такую операцию женщинам после завершения деторождения или в возрасте 35–40 лет для носителей мутации *BRCA1* и в возрасте 40–45 лет для носителей мутации *BRCA2*.

Данные нескольких международных исследований указывают на то, что проведение профилактической аднексэктомии связано со снижением риска развития РЯ (до 96 %) и рака молочной железы (до 50 %) [1], а также со значительным снижением уровня смертности от всех причин, особенно у носителей мутаций генов *BRCA1* (HR 0,45, $p < 0,0001$) [2]. У носи-

телей мутаций генов *BRCA2* данные не были статистически значимыми (HR 0,88, $p = 0,75$), поэтому необходимы дополнительные исследования [3, 4].

Примерно у 65 % женщин с мутациями генов *BRCA1* профилактическая аднексэктомия выполняется до наступления естественной менопаузы, поэтому у них развивается преждевременное истощение яичников (ПНЯ) с ранним дефицитом половых гормонов. Гормональный дефицит вызывает метаболический и эндокринный дисбаланс, который приводит к сердечно-сосудистым и урогенитальным синдромам, снижению плотности костной ткани, когнитивным нарушениям и деменции. У женщин с ранней менопаузой также повышен риск развития диабета, а общая продолжительность жизни снижается на 3,1 (95 % ДИ, от –5,1 до –1,1) года по сравнению с возрастом нормальной менопаузы [5].

Несколько негормональных и гормональных методов лечения были предложены в рекомендациях Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) для уменьшения тяжести симптомов менопаузы и, в свою очередь, для повышения качества жизни женщин. Установлено, что менопаузальная гормональная терапия (МГТ) может играть ведущую роль в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза у таких больных. Преимущества также были описаны в отношении когнитивных, сексуальных и урологических проблем. Имеются обнадеживающие данные об использовании краткосрочной МГТ у носителей мутаций генов *BRCA1/2* после профилактической

двусторонней аднексэктомии, у кого в анамнезе отсутствует РМЖ. Использование краткосрочной МГТ после аднексэктомии связано с относительно небольшими изменениями продолжительности жизни, но лучшими результатами в вопросах ее качества [6]. Согласно рекомендациям ESHRE, женщинам с интактной маткой следует применять препараты, которые бы обеспечивали и защиту эндометрия. МГТ следует начинать с момента аднексэктомии и прекращать до 52 лет. Необходимо проводить ежегодное клиническое обследование этих пациентов, обращая внимание на соблюдение режимов приема МГТ [7].

История МГТ у женщин с преждевременной менопаузой

МГТ используется уже более 70 лет, однако до сих пор существуют разногласия относительно ее клинической ценности и безопасности для носителей мутаций генов *BRCA1/2*, страдающих от симптомов преждевременной менопаузы после профилактической аднексэктомии. Данные исследования The Women's Health Initiative randomized controlled trial (WHI) и исследования Million Women Study C (MWS) указывают на связь между МГТ и риском возникновения рака у женщин в преждевременной менопаузе [8].

Первые результаты WHI (2002) после среднего периода наблюдения в 5,2 года показали повышенную заболеваемость такими нозологиями, как острый коронарный синдром, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии и РМЖ у женщин, получавших комбинацию эстрогена с прогестагеном. Исследование WHI было преждевременно остановлено из-за доказательств повышенного риска развития РМЖ без очевидных полезных эффектов для сердечно-сосудистой системы. Учитывая эти результаты, казалось, что риски МГТ перевешивают преимущества, а МГТ без уточнения типа и пути введения, без разделения пользователей на группы с поправкой на их индивидуальные риски и возраст, была признана опасной [9]. Последующее наблюдение WHI продолжалось в течение 13 лет, и возрастная стратификация сердечно-сосудистых исходов показала положительный результат применения МГТ на сердечно-сосудистую систему, ишемические заболевания и смерт-

ность от всех причин у женщин в возрасте от 50 до 59 лет и у женщин в течение 10 лет с момента наступления преждевременной менопаузы [10].

Крупное наблюдательное исследование MWS, проведенное группой эпидемиологов из Оксфорда, сообщило о повышенном риске развития РМЖ среди пользователей МГТ независимо от формулы, дозировки, пути и режима введения препарата. Текущие пользователи МГТ на момент набора имели большую вероятность развития РМЖ, чем те, кто никогда его не использовал (скорректированный относительный риск 1,66 (95 % ДИ, 1,58–1,75), $p < 0,0001$) и смерти от него (1,22 (1,00–1,48), $p = 0,05$). Риск был выше для женщин, использующих комбинированный эстро-прогестин (RR 2,00 (1,88–2,12), $p < 0,0001$) [11]. Исследование подверглось широкой критике по нескольким методологическим вопросам, таким как смещение отбора и смещение обнаружения. Также были использованы неправильные классификации по времени, типу и продолжительности гормональной терапии [12]. Пересмотренное глобальное консенсусное заявление 2016 г. о менопаузальной гормональной терапии [13] подтвердило, что МГТ остается наиболее эффективным методом лечения вазомоторных симптомов и значительно снижает риск переломов, связанных с остеопорозом, у женщин в постменопаузе. МГТ эффективна при вульвовагинальной атрофии и может улучшить сексуальную функцию и другие связанные с этим симптомы, такие как боли в суставах и мышцах, изменения настроения и нарушения сна. Кроме того, в заявлении подтверждается, что женщины, переживающие преждевременную или ятрогенную менопаузу до 45 лет, и особенно до 40 лет, подвержены более высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза и могут подвергаться повышенному риску аффективных расстройств и деменции. У таких женщин МГТ уменьшает симптомы и сохраняет плотность костной ткани. Наблюдательные исследования, которые предполагают, что МГТ связана со снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний, увеличением продолжительности жизни и снижением риска деменции, требуют подтверждения в РКИ (рандомизированное контролируемое исследование).

МГТ и симптомы менопаузы у носителей мутаций генов *BRCA1/2*

После профилактической аднексэктомии женщины испытывают более тяжелые менопаузальные симптомы по сравнению с женщинами в естественной менопаузе. Потеря синтеза гормонов яичников после их удаления до наступления менопаузы требует психологической и физической адаптации, ухудшает качество жизни и сексуальную функцию [14]. Половина таких женщин сообщает о тяжелых урогенитальных симптомах. Психологические симптомы имели тенденцию к уменьшению с течением времени после аднексэктомии (через 10 и более лет) [14]. Stuursma et al. [15] в систематическом обзоре сообщили, что эстрадиол, по-видимому, оказывает благотворное влияние на депрессивное настроение в краткосрочной перспективе через три — шесть лет после операции или через два года (медиана) после операции с высокой гетерогенностью (стандартизированная средняя разница SMD: $-1,37$, 95 % ДИ: $(-2,38-0,37)$ $p = 0,007$). Тестостерон оказал благотворное влияние на общую сексуальную функцию в краткосрочной и среднесрочной перспективе через 4,6 года после операции (SMD $0,38$, 95 % ДИ $(0,11-0,65)$) и на сексуальное желание в среднесрочной перспективе, по крайней мере, через 3–12 мес после операции (SMD $0,38$, 95 % ДИ $(0,19-0,56)$). В недавнем исследовании G. Grandi et al. (2021) [16] продемонстрировали, что носители мутаций генов *BRCA1/2*, вероятно, преувеличивают негативные эффекты МГТ и недооценивают преимущества. Поэтому крайне важно повышать осведомленность о симптомах менопаузы и вариантах их лечения.

МГТ и риск развития злокачественных новообразований у носителей мутаций генов *BRCA1/2*

У носителей мутаций генов *BRCA1/2*, подвергшихся профилактической аднексэктомии, факторы риска отличаются от факторов риска женщин-носителей, переживающих естественную менопаузу: генетическая восприимчивость к раку смягчается более молодым возрастом начала гормонального дефицита, более коротким временем воздействия гормонов и более тщательным клиническим контролем из-за скри-

нинга. В когорте женщин с мутациями генов *BRCA1/2* краткосрочная МГТ после профилактической аднексэктомии не повлияла на значительное снижение риска развития РМЖ в течение доступного периода наблюдения. Huber et al. (2020) провели систематический обзор литературы о носителях мутаций генов *BRCA1/2*, принимавших МГТ [17]. Было показано, что у них профилактическая аднексэктомия снижает риск развития гинекологических злокачественных новообразований, а также общую смертность [18]. Данные свидетельствуют о том, что снижение риска развития РМЖ после профилактической аднексэктомии не отличалось у женщин, принимавших МГТ (HR $0,37$; 95 % ДИ, $0,14-0,96$), от того, что было в общей когорте [17, 19]. Использование МГТ после профилактической аднексэктомии не оказывало значительного влияния на риск развития у них РМЖ (HR $1,35$; 95 % ДИ, $0,16-11,58$), в т. ч. у носителей мутаций генов *BRCA1* [20]. Более того, сообщалось о возможном защитном эффекте МГТ у носителей мутаций генов *BRCA1/2* со снижением риска развития РМЖ на 8 % за каждый год приема только эстрогенов и увеличением риска РМЖ на 8 % за каждый год приема только прогестина. Проведенный в Италии анализ подгрупп, включая женщин в возрасте до 45 лет, перенесших профилактическую аднексэктомию, выявил 18 %-е снижение риска развития РМЖ для каждого года заместительной терапии эстрогенами и незначительное увеличение риска развития РМЖ (на 14 %) для каждого года комбинированного режима эстрогенов и прогестина [21]. Проведенный недавний метаанализ в общей сложности 1100 пациенток позволил сделать заключение, что риск развития РМЖ, связанный с МГТ, был схожим во всей популяции без статистических различий по частоте возникновения рака между женщинами с мутациями генов *BRCA1/2* и *BRCA1/2* дикого типа. Анализ подгрупп не выявил статистически значимых различий в риске возникновения РМЖ при сравнении женщин, которые использовали режим эстрогенов сам по себе, и женщин, которые использовали комбинацию эстрогенов и прогестина. Однако несколько итальянских исследователей наблюдали положительную

тенденцию к более низкому, хотя и незначительному, риску развития РМЖ у тех, кто получал режим только эстрогенов, по сравнению с теми, кто получал эстрогены и прогестерон.

Спорной областью исследований является вопрос о целесообразности проведения профилактической аднексэктомии одновременно с гистерэктомией для снижения и риска развития рака эндометрия (РЭ). Метаанализ, включающий 13 871 носителя мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*, продемонстрировал совокупные показатели распространенности РЭ у носителей мутаций генов *BRCA1/2* в размере 0,59 %. Распространенность РЭ составила 0,62 % у носителей мутаций генов *BRCA1* и 0,47 % у носителей мутаций генов *BRCA2* [22]. Таким образом, исследования, включенные в этот метаанализ, предположили несколько повышенный риск РЭ у носителей мутаций генов *BRCA1/2* (RR 1,18 (95 % ДИ, 0,7–2,0), в основном *BRCA1*). Были получены доказательства, что использование монотерапии эстрогеном увеличивает риск развития РЭ. Данные общенационального итальянского исследования показали повышенный риск развития агрессивных гистотипов РЭ, таких как серозная аденокарцинома, у носителей мутаций генов *BRCA1*, перенесших профилактическую аднексэктомию без гистерэктомии [23], и повышенный риск РЭ среди носителей мутаций генов *BRCA1*, которые используют только эстрогены в качестве МГТ [20]. Однако клинические рекомендации NCCN не рекомендуют рутинное выполнение профилактической аднексэктомии с гистерэктомией, поскольку риск хирургического вмешательства перевешивает преимущества [24]. По этой причине врачи должны консультировать женщин, подвергающихся аднексэктомии, и предлагать сопутствующую гистерэктомию только в отдельных случаях, когда имеются факторы риска развития РЭ, и преимущества от хирургического вмешательства перевешивают риск [25]. Несмотря на отсутствие официальных рекомендаций по гистерэктомии среди носителей мутаций генов *BRCA1*, эта операция для снижения риска развития РЭ становится все более распространенной с течением времени. В статье 2019 г. S. Gordhandas et al. [26] гистерэктомия была более популярна среди женщин с мутациями генов

BRCA1 по сравнению с мутациями генов *BRCA2* (31 % против 14 %, $p = 0,02$). Наиболее распространенным показанием к гистерэктомии ($n = 22$, 58 %) у них было снижение риска РЭ. В работах, опубликованных после 2016 г., гистерэктомия стала встречаться значительно чаще, чем раньше, — 43 % против 18 %, соответственно ($p = 0,006$).

В настоящее время данных о МГТ у носителей мутаций генов *BRCA2* немного, поскольку профилактическая аднексэктомию у них выполняется в более позднем возрасте, а МГТ, соответственно, либо назначается на более короткий промежуток времени, либо вовсе не назначается из-за тенденции к развитию рецептороположительного по эстрогену и прогестерону РМЖ. Такие пациенты были включены лишь в небольшое количество подобных исследований, где размеры выборок были небольшими, поэтому МГТ этой категории пациентов следует назначать с осторожностью и после оценки всех факторов риска.

Перспективы МГТ у носителей мутаций генов *BRCA1/2*

Женщины с мутациями генов *BRCA1* и *BRCA2* имеют повышенный риск развития РЯ и РМЖ на протяжении жизни по сравнению с общей популяцией и поэтому должны подвергаться профилактической аднексэктомии для снижения онкологического риска. МГТ после профилактических операций у таких пациентов, по-видимому, не оказывает неблагоприятного эффекта и не сводит на нет снижение риска развития РМЖ, связанное с профилактической аднексэктомией. Адекватная МГТ должна быть предложена женщинам после профилактических операций, чтобы избежать постменопаузальных симптомов и хронических заболеваний, возникающих вследствие низкого уровня эстрогена, таких как остеопороз и инфаркт миокарда.

Что касается носителей мутаций генов *BRCA1/2*, которым не выполнялась профилактическая аднексэктомию, то МГТ, по-видимому, не оказывает значимого влияния на риск возникновения у них рака. Краткосрочная МГТ может быть рассмотрена у носителей мутаций генов *BRCA1/2* без профилактической аднексэктомии

для уменьшения перименопаузальных симптомов. В случае носителей мутаций генов *BRCA1* врачи должны быть осведомлены о данных последних исследований, которые подтверждают, что краткосрочная МГТ не увеличивает риск РМЖ. У женщин, перенесших сопутствующую гистерэктомию, МГТ, включающая только эстрогены, является наиболее безопасным и обоснованным выбором. Однако все показания к назначению МГТ должны иметь четкие медицинские основания и пациентки должны быть проинформированы об ограниченном количестве данных об онкологической безопасности.

Широкий спектр доступных препаратов МГТ обуславливает сложность принятия решения при их выборе. Однако ключевыми критериями выступают их эффективность и безопасность.

Хотя исследование WHI показало, что эстроген-прогестероновая терапия (ЭПТ) повышает риск развития РМЖ [27], абсолютный риск РМЖ, связанный с ЭПТ, очень низок ($< 10/10\,000$ /год) [28]. Кроме того, относительный риск РМЖ может различаться в зависимости от формы и дозы МГТ [29].

В этом плане особый интерес представляет тиболон — селективный регулятор эстрогенной активности тканей, который является одним из вариантов лечения симптомов менопаузы, но имеет отличные фармакологические и клинические характеристики по сравнению с ЭПТ [30]. Считается, что тиболон снижает активность эстрогена в ткани молочной железы [31], что фактически вызывает ее меньшую болезненность и не увеличивает маммографическую плотность [32], хотя влияние тиболона на риск возникновения РМЖ до сих пор неясно. Попробуем проанализировать исследования, в которых изучалась связь между тиболоном и риском развития РМЖ.

Исследование MWS, в котором сравнивалась заболеваемость РМЖ в зависимости от типа МГТ: терапия эстрогенами, ЭПТ и тиболон среди 1 084 110 женщин в возрасте от 50 до 64 лет в Соединенном Королевстве (UK) [33], выявило, что тиболон использовали 18 186 женщин и это увеличивало риск развития РМЖ (относительный риск [ОР], 1,45; 95 % доверительный интервал (ДИ), 1,25–1,67), но этот риск был меньше,

чем при ЭПТ (ОР, 2,00; 95 % ДИ, 1,88–2,12). Однако у MWS есть некоторые важные ограничения [34]. Среди женщин, участвовавших в исследовании, заболеваемость РМЖ, а также доля женщин, получавших МГТ, были выше, чем в общей популяции. Средний срок от включения в исследование до постановки диагноза РМЖ составил 1,2 года, а средний срок от постановки диагноза РМЖ до смерти — всего 1,7 года, что указывает на то, что значительное число женщин уже страдало РМЖ в течение значительного периода времени до момента включения в исследование.

Другое крупное исследование случай-контроль, основанное на базе данных исследований общей врачебной практики Великобритании, проанализировало риск развития РМЖ в зависимости от различных формул МГТ. В этом исследовании 6347 случаев РМЖ были сопоставлены с 31 516 женщин в возрасте 50–75 лет из группы контроля [35]. В исследовании наблюдалось увеличение заболеваемости РМЖ у женщин, которые использовали ЭПТ (RR, 1,33; 95 % ДИ, 1,21–1,46), но не было значительного увеличения заболеваемости у женщин, которые использовали тиболон (RR, 0,86; 95 % ДИ, 0,65–1,13). Однако частота РМЖ увеличилась при переходе с ЭПТ на тиболон (RR, 1,29; 95 % ДИ, 1,09–1,52).

Исследование LIFT (Long-Term Intervention on Fractures with Tibolone) представляет собой РКИ, в котором анализировалось влияние 1,25 мг тиболона на риск возникновения перелома позвонков, сердечно-сосудистых заболеваний и РМЖ у 4538 женщин с остеопорозом в возрасте от 60 до 85 лет [36]. У женщин, получавших тиболон, риск инвазивного РМЖ был на 68 % ниже, чем у женщин, получавших плацебо (относительный риск 0,32; 95 % ДИ, 0,13–0,80). Обзор Cochrane, в котором анализировались четыре РКИ, рассматривавших ассоциативную связь между тиболоном и РМЖ, включая исследование LIFT, также показал, что тиболон не увеличивал заболеваемость РМЖ у женщин, если у них этого заболевания не было до начала исследования (коэффициент шансов (OR), 0,52; 95 % ДИ, 0,21–1,25) [37].

Исследование LIBERATE (The livial interference after breast cancer: Efficacy, Recurrence, and

Tolerability Endpoints) было проведено для оценки риска возникновения рецидива при приеме тиболона у больных РМЖ, получавших лечение по поводу вазомоторных симптомов [38]. Это исследование было остановлено досрочно, поскольку у больных РМЖ, получавших тиболон в дозе 2,5 мг, был выявлен повышенный риск возникновения рецидива. Из 1556 женщин, принимавших тиболон, рецидив возник в 237 (15,2 %) случаях, а среди 1542 женщин, не получавших лечения, — в 165 (10,7 %) случаях, что показывает статистически значимо более высокую частоту рецидивов у женщин, принимавших тиболон (HR 1,40; 95 % ДИ, 1,14–1,70). Однако тиболон не отличался от плацебо с точки зрения смертности у этих больных (72 против 63 соответственно).

Данные норвежской базы данных Prescription Database и норвежского реестра онкологических заболеваний также исследовали МГТ и риск возникновения РМЖ [39]. В общей сложности 686 614 норвежских женщин в возрасте от 45 до 79 лет, у кого не было в анамнезе онкологического заболевания, наблюдались с 2004 по 2008 г., при этом 9420 женщинам был назначен тиболон. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,8 года, а применение тиболона было связано с почти двукратным повышением риска развития РМЖ по сравнению с лицами, не принимавшими его (OR, 1,91; 95 % CI, 1,61–2,28). Однако авторы упомянули возможное влияние предыдущего применения ЭПТ до 2004 г. у этих пациенток как причину повышенного риска.

Недавно в Корее было проведено исследование случай-контроль, включающее 36 446 женщин, принимавших МГТ более года, и 36 446 женщин, не принимавших МГТ более года. Из этих женщин 14 250 был назначен тиболон. В исследовании сообщалось, что применение тиболона было связано со снижением риска развития РМЖ (OR 0,77; 95 % ДИ, 0,66–0,90) [40]. В частности, риск РМЖ был ниже при применении тиболона

у женщин, получавших лечение на ранней стадии менопаузы.

Таким образом, связь между тиболоном и риском развития РМЖ пока не доказана. Однако, учитывая результаты различных исследований, уже можно отметить, что риск РМЖ при применении тиболона, по-видимому, не так высок, как при применении ЭПТ. Безопасность тиболона в отношении риска развития РМЖ требует дальнейшего изучения, в частности посредством проведения хорошо спланированных РКИ, основной конечной точкой которых станет изучение риска РМЖ. В то же время тиболон не рекомендуется больным РМЖ, поскольку он увеличивает частоту рецидивов заболевания.

Выводы

Таким образом, доказательная база ограничена и необходимы дальнейшие исследования с большими проспективными и рандомизированными когортами. Будущие исследователи также должны оценить роль гистерэктомии как операции, снижающей риск у носителей мутации генов *BRCA1/2* с сопутствующими факторами риска развития рака эндометрия. Целью МГТ является профилактика менопаузальных симптомов и сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и долгосрочной заболеваемости, связанной с гормональным истощением. Врачи должны доносить всю доступную информацию об использовании МГТ у женщин с мутациями генов *BRCA1/2* во время консультирования по поводу профилактической аднекэктомии. Решение о проведении МГТ является сложным и должно приниматься после консультации с гинекологом-онкологом. Кроме того, необходимо оценить осведомленность пациентки о преимуществах, рисках и ограничениях МГТ, а также ее цели. Необходимо оценить такие аспекты, как нарушения репродуктивной функции, оценка риска преждевременной менопаузы и другие медицинские проблемы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Choi Y. H., Terry M. B., Daly M. B. et al. Association of Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy With Breast Cancer Risk in Women With BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. *JAMA Oncol.* 2021;7:585–592. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.2040.
2. Rebbeck T. R., Levin A. M., Eisen A. et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1999;91:1475–1479. doi: 10.1093/jnci/91.17.1475.
3. Eleje G. U., Eke A. C., Ezebialu I. U. et al. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;8:CD012464. doi: 10.1002/14651858.CD012464.pub2.
4. Lewis K. E., Lu K. H., Klimczak A. M., Mok S. C. Recommendations and Choices for BRCA Mutation Carriers at Risk for Ovarian Cancer: A Complicated Decision. *Cancers.* 2018;10:57. doi: 10.3390/cancers10020057.
5. Asllanaj E., Bano A., Glisic M. et al. Age at natural menopause and life expectancy with and without type 2 diabetes. *Menopause.* 2019;26:387–394.
6. Armstrong K., Schwartz J. S., Randall T. et al. Hormone replacement therapy and life expectancy after prophylactic oophorectomy in women with BRCA1/2 mutations: A decision analysis. *J. Clin. Oncol.* 2004;22:1045–1054.
7. The ESHRE Guideline Group on POI. Webber L., Davies M., Anderson R. et al. ESHRE Guideline: Management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum. Reprod.* 2016;31:926–937. doi: 10.1093/humrep/dew027.
8. Cagnacci A., Venier M. The Controversial History of Hormone Replacement Therapy. *Medicina.* 2019;55:602. doi: 10.3390/medicina55090602.
9. Anderson G. L., Limacher M., Assaf A. R. et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1701–1712.
10. Manson J. E., Aragaki A. K., Rossouw J. E. et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA.* 2017;318:927–938.
11. Beral V., Million Women Study C. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2003;362:419–427.
12. Shapiro S. The Million Women Study: Potential biases do not allow uncritical acceptance of the data. *Climacteric.* 2004;7:3–7.
13. De Villiers T., Hall J., Pinkerton J. et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas.* 2016;91:153–155.
14. Stuursma A., van Driel C. M. G., Wessels N. J. et al. Severity and duration of menopausal symptoms after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Maturitas.* 2018;111:69–76.
15. Stuursma A., Lanjouw L., Idema D. L. et al. Surgical Menopause and Bilateral Oophorectomy: Effect of Estrogen-Progesterone and Testosterone Replacement Therapy on Psychological Well-being and Sexual Functioning; A Systematic Literature Review. *J. Sex Med.* 2022;19:1778–1789.
16. Grandi G., Boggio Sola V., Cortesi L. et al. BRCA mutation carriers' perceptions on postmenopausal hormone therapy: An Italian study. *Psychooncology.* 2021;30:1711–1719. doi: 10.1002/pon.5714.
17. Huber D., Seitz S., Kast K. et al. Hormone replacement therapy in BRCA mutation carriers and risk of ovarian, endometrial, and breast cancer: A systematic review. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2021;147:2035–2045.
18. Smith M. J., Gerber D., Olsen A. et al. Uptake and timing of risk-reducing salpingo-oophorectomy among patients with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021;225:508.
19. Gasparri M. L., Taghavi K., Fiacco E. et al. Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy for BRCA Mutation Carriers and Hormonal Replacement Therapy: If It Should Rain, Better a Drizzle than a Storm. *Medicina.* 2019;55:415.
20. Buonomo B., Massarotti C., Dellino M. et al. Reproductive issues in carriers of germline pathogenic variants in the BRCA1/2 genes: An expert meeting. *BMC Med.* 2021;19:205.
21. Daniele A., Divella R., Pilato B. et al. Can harmful lifestyle, obesity and weight changes increase the risk of breast cancer in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers? A Mini review. *Hered. Cancer Clin. Pract.* 2021;19:45.
22. Matanes E., Volodarsky-Perel A., Eisenberg N. et al. Endometrial Cancer in Germline BRCA Mutation Carriers: A Systematic Review and Meta-analysis. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2021;28:947–956.
23. Massarotti C., Buonomo B., Dellino M. et al. Contraception and Hormone Replacement Therapy in Healthy Carriers of Germline BRCA1/2 Genes Pathogenic Variants: Results from an Italian Survey. *Cancers.* 2022;14:3457.
24. Segev Y., Rosen B., Lubinski J. et al. Risk factors for endometrial cancer among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: A case control study. *Fam. Cancer.* 2015;14:383–391.

25. Grady D., Gebretsadik T., Kerlikowske K. et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: A meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 1995;85:304–313.
26. Gordhandas S., Ruiz M., Talukdar N. et al. Concurrent hysterectomy at the time of risk-reducing surgery for patients with BRCA mutations. *Gynecol. Oncol.* 2019;153:e12–e13.
27. Chlebowski R. T., Anderson G. L., Aragaki A. K. et al. Association of menopausal hormone therapy with breast cancer incidence and mortality during long-term follow-up of the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA.* 2020;324:369–380.
28. "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2022;29:767–794.
29. Fournier A., Berrino F., Riboli E. et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer.* 2005;114:448–454.
30. Biglia N., Maffei S., Lello S., Nappi RE. Tibolone in postmenopausal women: a review based on recent randomised controlled clinical trials. *Gynecol Endocrinol.* 2010;26:804–814.
31. Lello S., Capozzi A., Scambia G., Franceschini G. Tibolone and breast tissue: a review. *Reprod Sci.* 2023;30:3403–3409.
32. Valdivia I., Campodónico I., Tapia A. et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone therapy on mammographic breast density and breast histochemical markers in postmenopausal women. *Fertil Steril.* 2004;81:617–623. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.07.041.
33. Beral V. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2003;362:419–427. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14065-2. Erratum in: *Lancet* 2003; 362: 1160.
34. Shapiro S. The Million Women Study: potential biases do not allow uncritical acceptance of the data. *Climacteric.* 2004;7:3–7.
35. Whitehead M., Farmer R. The million women study: a critique. *Endocrine.* 2004;24:187–193. doi: 10.1385/ENDO:24:3:187.
36. Cummings S. R., Ettinger B., Delmas P. D. et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2008;359:697–708.
37. Formoso G., Perrone E., Maltoni S. et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:CD008536.
38. Kenemans P., Bundred N. J., Foidart J. M. et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:135–146.
39. Román M., Sakshaug S., Graff-Iversen S. et al. Postmenopausal hormone therapy and the risk of breast cancer in Norway. *Int J Cancer.* 2016;138:584–593.
40. Baek J. K., Kim H. I., Kang M. J. et al. Relationship between the type of hormone replacement therapy and incidence of breast cancer in Korea. *Climacteric.* 2022;25:516–522.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Паяниди Юлия Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник научно-образовательного отдела ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; профессор кафедры онкологии Научно-образовательного института непрерывного профессионального образования им. Н. Д. Юшука ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; профессор кафедры акушерства и гинекологии Института хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, e-mail: paian-u@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5704-1004>

Payanidi Yulia G., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Prof., Leading Research Associate of the Department of Research and Education of Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Professor of the Department of Oncology of Scientific — Educational Institute of Continuing Professional Education named after N. D. Yushchyuk of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127006, Moscow, Dolgorukovskaya street, 4; Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of General Medicine of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N. I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Ostrovityanov street, 1, e-mail: paian-u@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5704-1004>

Сельчук Владимир Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии Научно-образовательного института непрерывного профессионального образования им. Н. Д. Ющука ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4, e-mail: selvu@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2306-8959>

Selchuk Vladimir Yu., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Oncology of Scientific-Educational Institute of Continuing Professional Education named after N. D. Yushchuk of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127006, Moscow, Dolgorukovskaya street, 4; e-mail: selvu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2306-8959>

Доброхотова Юлия Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Института хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, e-mail: paian-u@yandex.ru

Dobrokhotova Yulia E., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of General Medicine of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N. I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Ostrovityanov street, 1, e-mail: paian-u@yandex.ru

Коротких Наталия Викторовна, кандидат медицинских наук, заведующая радиотерапевтическим отделением БУЗ ВО «Воронежский областной научно-клинический онкологический центр»; доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко Минздрава России», 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; 394036, г. Воронеж, ул. Вайцеховского, д. 4, e-mail: kornat78@mail.ru

Korotkikh Natalia V., Candidate of Medical Sciences, Head of the Radiotherapy Department of BUZ VO «Voronezh Regional Scientific and Clinical Oncology Center»; Associate Professor of the Department of Oncology of the Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko of the Ministry of Health of Russia, 394036, Voronezh, Studentskaya str., 10; 394036, Voronezh, Vaitsekhovskiy str., 4, e-mail: kornat78@mail.ru

Гребенникова Ольга Петровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии Научно-образовательного института непрерывного профессионального образования им. Н. Д. Ющука ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4, e-mail: olgrebennikova@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-1861-3306>

Grebennikova Olga P., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Oncology of Scientific Educational Institute of Continuing Professional Education named after N. D. Yushchuk of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127006, Moscow, Dolgorukovskaya street, 4, e-mail: olgrebennikova@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-1861-3306>

Нариманова Метанат Рафиковна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии Института хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, e-mail: safarovametanat@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0003-0677-2952>

Narimanova Metanat R., Ph.D. in Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of General Medicine of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N. I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Ostrovityanov street, 1, e-mail: safarovametanat@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0003-0677-2952>

Венедиктова Марина Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Института хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, e-mail: paian-u@yandex.ru

Venediktova Marina G., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of General Medicine of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N. I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Ostrovityanov street, 1, e-mail: paian-u@yandex.ru