



Влияние гормональной контрацепции на риск развития рака молочной железы

М.В. Юрова^{✉1,2}, Е.А. Межевитинова¹, О.В. Якушевская¹, В.В. Родионов¹, В.Н. Прилепская¹, С.В. Павлович^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Гормонально обусловленные изменения в молочных железах происходят как под влиянием эндогенных, так и экзогенных половых гормонов. В течение двух десятилетий в литературе обсуждается безопасность назначения гормональных контрацептивов (ГК) в аспекте их влияния на ткань молочной железы. Плейотропное воздействие компонентов в составе комбинированных ГК, с одной стороны, предупреждает наступление нежелательной беременности, с другой – помогает обеспечить оптимальное состояние здоровья женщин детородного возраста за счет широкого спектра неконтрацептивных эффектов (устранение проявлений гиперандрогении, снижение выраженности болевого синдрома при менструации и объема менструальной кровопотери, риска рецидивирования функциональных кист яичников, онкопротективный эффект в виде снижения рисков развития рака яичников и эндометрия, а также колоректального рака, рака поджелудочной железы и легких). Однако согласно данным эпидемиологических исследований помимо благоприятного воздействия существуют риски, требующие дальнейшего изучения, в том числе дискуссионным остается влияние применения ГК на онкогенез и прогрессирование рака молочной железы. Кроме того, у части молодых женщин, перенесших рак молочной железы, после противоопухолевого лечения развивается индуцированная менопауза, однако аменорея не является маркером полного выключения функции яичников, а беременность сопряжена с риском рецидива или прогрессирования заболевания. Поэтому в каждом конкретном случае необходимо установить степень потребности в назначении эффективного и безопасного метода контрацепции.

Ключевые слова: BRCA, канцерогенез, контрацепция, рак молочной железы, эстетрол

Для цитирования: Юрова М.В., Межевитинова Е.А., Якушевская О.В., Родионов В.В., Прилепская В.Н., Павлович С.В. Влияние гормональной контрацепции на риск развития рака молочной железы. Современная Онкология. 2023;25(2):199–207. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202287

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

The effect of hormonal contraception on the risk of breast cancer: A review

Mariia V. Iurova^{✉1,2}, Elena A. Mezhevitinova¹, Oksana V. Yakushevskaya¹, Valerii V. Rodionov¹, Vera N. Prilepskaya¹, Stanislav V. Pavlovich^{1,2}

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Hormonal-induced changes in the breast occur due to both endogenous and exogenous sex hormones. For two decades, the safety of hormonal contraceptives (HC) in terms of their effect on breast tissue has been discussed in the literature. The pleiotropic effect of the components in the combined HC, on the one hand, prevents unwanted pregnancy; on the other hand, they help to maintain good health of women of childbearing age due to a wide range of non-contraceptive effects (eliminating hyperandrogenism manifestations, reducing the pain severity during menstruation and the menstrual blood loss, the risk of recurrence of functional ovarian cysts, oncoprotective effect due to reducing the risk of ovarian, endometrial, colorectal, pancreatic, and lung cancer). However, according to epidemiological studies, in addition to the beneficial effects, there are risks that require further study, including the controversial impact of HC on the oncogenesis and progression of breast cancer. In addition, some young women with breast cancer experience induced menopause after antitumor treatment. However, amenorrhea is not a marker for complete disabling of ovarian function, and pregnancy is associated with a risk of disease recurrence or progression. Therefore, in each case, it is necessary to determine the need for an effective and safe method of contraception.

Keywords: BRCA, carcinogenesis, contraception, breast cancer, estetrol

For citation: Iurova MV, Mezhevitinova EA, Yakushevskaya OV, Rodionov VV, Prilepskaya VN, Pavlovich SV. The effect of hormonal contraception on the risk of breast cancer: A review. Journal of Modern Oncology. 2023;25(2):199–207. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202287

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Юрова Мария Владимировна – канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог, науч. сотр. научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», ассистент каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: m_yurova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-0179-7635

[✉]Mariia V. Iurova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: m_yurova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-0179-7635

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности женского населения во всем мире и в Российской Федерации в частности (22,1 и 15,8% соответственно [1]). Факторами риска РМЖ в первую очередь являются возраст, наличие мутации в генах *BRCA 1/2*, ранний возраст менархе и поздний возраст менопаузы, отсутствие родов в анамнезе или низкий паритет, повышенный индекс массы тела (ИМТ) и ожирение, синдром поликистозных яичников, сахарный диабет 2-го типа, применение менопаузальной гормональной терапии, перенесенная лучевая терапия, а также изменения в молочных железах (МЖ), которые могут быть интерпретированы как повышенная маммографическая плотность МЖ и ее атипичная гиперплазия [2]. Риск РМЖ пропорционален возрасту женщины и составляет 2,1% у женщин младше 49 лет (заболевание у 1 из 49 женщин), 2,4% – в возрасте от 50 до 59 лет (РМЖ у 1 из 42 женщин), 3,5% – от 60 до 69 лет (РМЖ у 1 из 28 женщин) и 7% у пациенток старше 70 лет (РМЖ у 1 из 14 женщин) [3]. Иными словами, наиболее часто РМЖ встречается у женщин в постменопаузе несмотря на то, что уровень циркулирующих эстрогенов в данном периоде репродуктивной активности женщин является низким [4].

Основной функцией МЖ как одной из экзокринных желез эктодермального происхождения является выработка молока для питания потомства. У человека, как и у большинства млекопитающих, морфогенез МЖ начинается в эмбриональный период, но наиболее важная часть развития и ремоделирования МЖ происходит в постнатальном периоде [5]. Проллиферативная активность в эпителиальных клетках альвеол и выводных протоков МЖ зависит от степени их дифференцировки, что определяется наличием или отсутствием инволюции долек, сопряженной с паракринным воздействием стероидных гормонов, прогестерона, пролактина и окситоцина, не только в пубертатный период, но и во время беременности и грудного вскармливания [6, 7]. Именно во время лактации дольки МЖ (так называемые дольки 4-го типа с наименьшей плотностью эстрогеновых рецепторов и с низким неопластическим потенциалом) достигают максимального развития и дифференцировки, необходимой для продукции и секреции молока [6]. Отсутствие процессов трансформации, сопряженных с перечисленными физиологическими состояниями, является фактором риска повышенного пролиферативного потенциала и развития РМЖ.

До настоящего времени продолжает изучаться влияние гормональных препаратов на риск развития злокачественных новообразований (ЗНО) нерепродуктивных органов и органов женской репродуктивной системы, что является предметом активных дебатов из-за разноречивых данных [8].

Например, среди женщин, принимавших комбинированные гормональные контрацептивы (КГК), отмечен несколько повышенный риск развития рака шейки матки при длительности применения более 5 лет [9], и, напротив, применение КГК связано со снижением риска развития рака яичников и эндометрия [10]. Плейотропное неконтрацептивное действие компонентов КГК успешно используется в клинической практике при перечне состояний, требующих профилактической и медикаментозной коррекции. Нивелируя флуктуацию половых гормонов в течение менструального цикла и снижая митотическую активность клеток, КГК применяются для лечения и профилактики предменструального синдрома, синдрома гиперандрогении, рецидивирующих функциональных кист, эндометриоза, гиперплазии эндометрия, миомы матки, а также аномальных маточных кровотечений без органических причин у женщин, желающих применять гормональные контрацептивы, и пр. [11, 12].

Поскольку МЖ является органом-мишенью для гормонов и факторов роста, необходимо дальнейшее углубленное изучение их влияния на неопластические процессы в ней. Предпосылки к тщательному изучению проканцерогенного влияния гормональных препаратов продиктованы результатами исследования WHI (Women's Health Initiative, инициатива по охране здоровья женщин), опубликованного в 2002 г., которое впервые выявило значимую связь между применением препаратов для коррекции проявлений климактерического синдрома и риском развития РМЖ. На сегодняшний день известно, что данные риски гетерогенны и зависят от конкретного препарата, например, применение микронизированного прогестерона и дидрогестерона в наименьшей степени ассоциировано с повышением риска РМЖ в сравнении с другими гестагенами в составе менопаузальной гормональной терапии [13, 14]. Данные об онкогенном риске гормональных препаратов создали прецедент для исследования взаимосвязи между применением препаратов для контрацепции и рисками РМЖ [2].

Результаты исследований, подтверждающие дифференцированное влияние на риски развития неоплазии в органах репродуктивной системы, требуют проведения углубленного анализа и обновления информации относительно риска РМЖ на фоне использования гормональных препаратов и установления перечня эффективных и безопасных негормональных методов контрацепции для пациенток, перенесших РМЖ.

Применение гормональных контрацептивов и риск РМЖ

Первое предположение о роли стероидных гормонов яичников в развитии РМЖ высказано более 100 лет назад, когда Джордж Битсон продемонстрировал, что двусторонняя овариэктомия приводит к ремиссии пациенток с РМЖ в пременопаузе [15]. Впоследствии признание того факта, что мно-

Информация об авторах / Information about the authors

Межевитинова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: mejevitinova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2977-9065

Якушевская Оксана Владимировна – канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог, онколог, науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: aluckyone777@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7430-1207

Родионов Валерий Витальевич – д-р мед. наук, зав. отд-нием патологии молочной железы ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0096-7126

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., рук. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», засл. деят. науки РФ. E-mail: vprilepskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3993-7629

Павлович Станислав Владиславович – канд. мед. наук, уч. секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», проф. каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: s_pavlovich@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-1313-7079

Elena A. Mezhevitinova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: mejevitinova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2977-9065

Oksana V. Yakushevskaya – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: aluckyone777@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7430-1207

Valeriy V. Rodionov – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0096-7126

Vera N. Prilepskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: vprilepskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3993-7629

Stanislav V. Pavlovich – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: s_pavlovich@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-1313-7079

гие виды РМЖ с положительным рецепторным статусом (ER+) являются эстрогензависимыми, привело к разработке высокоэффективных адъювантных и химиопрофилактических средств для лечения этих опухолей.

В настоящее время четко прослеживается влияние эстрогенов как одного из ведущих факторов развития неоплазий МЖ. Эстрогены могут стимулировать деление клеток МЖ, которые уже имели какие-либо индуцируемые онкогеном или вирусом мутации в ДНК или приобрели их впервые. По мнению многих исследователей, осознание тонкостей гормонального канцерогенеза не должно укладываться в узкие рамки взаимодействия эстрогенового рецептора с собственным лигандом. Необходимо выделить несколько теорий гормонального канцерогенеза. Согласно «генотоксической» теории эндогенные и экзогенные эстрогены стимулируют клеточную пролиферацию с последующим увеличением вероятности случайных генетических повреждений. Накопление 3–7 мутаций в сочетании с функциональной несостоятельностью иммунной системы приводит к развитию неопластического процесса. Теория «промоторного» варианта гормонального канцерогенеза связана с изменением гомеостаза метаболитов эстрогенов. Эстрогены под действием множества ферментов подвергаются взаимопревращениям с формированием большого количества метаболитов. Таким образом, наиболее важным ключевым фактором канцерогенеза является нарушение гормонального метаболизма (изменение соотношения фенолстероидов и катехолэстрогенов) как пусковой вероятный механизм злокачественной трансформации [16].

КГК (оральные формы, вагинальное кольцо, накожный пластырь) – группа гормональных препаратов для предупреждения нежелательной беременности, содержащая два вида гормонов: эстрогены (например, этинилэстрадиол, эстрадиола валерат, эстерол) и прогестины (более 20 вариантов). Основным показанием к назначению гормональных контрацептивов является предупреждение наступления незапланированной беременности. Возможность планирования беременности путем применения контрацептивов снижает риск аборт и ассоциированных с ними негативных последствий для репродуктивного и психологического здоровья женщин [10]. Механизм контрацептивного действия заключается в подавлении высвобождения в гипоталамусе гонадотропин-рилизингового гормона, что предотвращает выработку лютеинизирующего гормона в гипофизе и препятствует наступлению овуляции. Также гестаген-опосредованное сгущение цервикальной слизи препятствует проникновению сперматозоидов в полость матки. Механизмы контрацептивного эффекта гестагенов дополняются и потенцируются воздействием эстрогенов, поскольку последние предотвращают высвобождение гонадотропинов и фолликулостимулирующего гормона [17].

Примерно 18% в структуре используемых методов контрацепции среди женщин в возрасте от 15 до 49 лет приходится на комбинированные оральные контрацептивы (КОК) [18]. Многие эпидемиологические исследования установили отсутствие статистически значимой взаимосвязи между применением КОК и риском развития РМЖ. В трех крупных проспективных когортных исследованиях, включая исследование здоровья медсестер, исследование Королевского колледжа врачей общей практики и исследование Оксфордской ассоциации планирования семьи, показано отсутствие повышения риска РМЖ при длительном применении КОК на момент анализа или в прошлом [19–21]. При анализе наличия профилактического воздействия КОК на примере 196 536 пациентов из крупного проспективного когортного исследования (The NIH-AARP Diet and Health Study, США, 1995–1996) выяснено, что длительное применение КОК не оказывает влияния на риски развития РМЖ у некурящих женщин, в том числе с отягощенным семейным анамнезом, а также приводит к снижению развития рака яичников в среднем на 40%, рака эндометрия – на 34% (особенно при ИМТ более 30 кг/м²) [8]. Химиопрофилактические эффекты КОК частично объясня-

ются снижением уровня эндогенного эстрадиола в течение менструального цикла. Однако авторами показано, что выраженность эффекта зависит от различных конфаундеров.

В популяционном исследовании «случай-контроль», в котором приняли участие 4574 женщины с РМЖ и 4682 – контрольной группы, показано, что применение КОК не повышает риски РМЖ ни в момент применения (относительный риск – ОР 1,0; 95% доверительный интервал – ДИ 0,8–1,3), ни после его окончания (ОР 0,9; 95% ДИ 0,8–1,0) [22].

Напротив, в некоторых исследованиях сообщалось о связи между применением КОК и РМЖ, хотя абсолютный риск оставался низким в каждом исследовании. В метаанализе, проведенном Совместной группой по гормональным факторам развития РМЖ, показано, что применение КОК связано с умеренным повышением риска злокачественного процесса [23]. Неизвестно, является ли выявленная взаимосвязь биологическим эффектом или результатом более тщательной диагностики или же различные составы КОК могут оказывать различное действие. В метаанализе 1996 г., в котором приняли участие более 53 тыс. женщин из 54 исследований в 25 странах, использование КОК связано с повышенным риском развития РМЖ (ОР 1,24; 95% ДИ 1,15–1,33), однако он уменьшался в течение нескольких лет после прекращения приема (ОР 1,16 – через 1–4 года, ОР 1,07 – через 5–9 лет) и достигал исходных значений через 10 и более лет – продолжительность применения КОК и их состав не оказали влияния на риск развития РМЖ (уровень достоверности доказательств – II-2 [24–28]).

В самом крупном проспективном популяционном исследовании 2017 г., анализирующем риск инвазивного РМЖ у женщин в пременопаузе, которые использовали гормональную контрацепцию, приняли участие 1,8 млн женщин из датского регистра, за период 11-летнего наблюдения РМЖ отмечен у 11 517 человек [27]. Риск РМЖ среди пользователей любых методов гормональной контрацепции составил 1,20 (95% ДИ 1,14–1,26) и повышался по мере увеличения продолжительности применения с 1,09 (95% ДИ 0,96–1,23) при применении менее 1 года до 1,38 (95% ДИ 1,26–1,51) при использовании более 10 лет ($p=0,002$). У пациентов, применявших КОК на момент исследования или ранее, отмечен повышенный риск развития РМЖ по сравнению с женщинами, которые никогда не принимали КОК (ОР 1,19; 95% ДИ 1,13–1,26). После прекращения гормональной контрацепции риск РМЖ по-прежнему оставался выше среди женщин, которые использовали гормональные контрацептивы в течение 5 и более лет, чем среди женщин, которые их не использовали. Однако абсолютный прирост выявленных случаев РМЖ среди потребителей препаратов являлся небольшим: 13 на 100 тыс. человеко-лет (это примерно 1 дополнительный случай на 7690 женщин в год).

Обсервационное исследование 2020 г., в котором приняли участие более 256 тыс. женщин, продемонстрировало повышенный риск развития РМЖ среди пользователей КОК в течение 2 лет после прекращения приема таблеток (отношение шансов 1,55; 95% ДИ 1,06–2,28) [28]. При этом увеличении продолжительности применения КОК не сопровождалось дополнительным повышением риска развития РМЖ (проанализировано от <2 до >35 лет применения).

Таким образом, безопасность применения КГК показана в большинстве проведенных исследований. Однако полученные данные не позволяют однозначно утверждать полное отсутствие онкологических рисков, сопряженных с их применением.

Контрацептивы, содержащие только прогестагены

В то время как доказано, что фармакологические и физиологические концентрации эстрогенов повышают пролиферативную активность эпителиальных клеток, стимулирующее влияние прогестерона на пролиферацию продолжает обсуждаться – данные свидетельствуют о том, что метаболиты прогестерона обладают как про-, так и антиканцерогенными (частичное ингибирование эстроген-индуциро-

ванной пролиферации в линиях раковых клеток человека) эффектами в отношении эпителиальных клеток МЖ [7]. Противоречивость данных исследований обусловлена перечнем существенных факторов, затрудняющих интерпретацию полученных данных (зависимость содержания гормонов от фазы цикла, физической активности и стресса, отсутствие высокоточных методов диагностики и особенности паракриной регуляции) [29]. Предполагается, что прогрессирование рака является результатом передачи сигналов прогестерона и переключения с паракриной на аутокринную регуляцию пролиферации, которая при РМЖ опосредована преимущественно изоформой рецептора PR-B, а не типом PR-A, который не вовлечен во внеядерные пути передачи сигналов. Данные крупных эпидемиологических исследований, в частности подтверждающие генотоксические эффекты прогестерона, ограничены [7].

Гормональные контрацептивы, содержащие только прогестаген, имеют несколько форм выпуска: таблетированная (мини-пили, дезогестрел, линэстренол), пролонгированные растворы для инъекций (медроксипрогестерон), имплантаты (этоногестрел) и внутриматочные терапевтические системы (левоноргестрел, 52 и 19,5 мг). Данные препараты применяются для контрацепции у женщин, которым эстроген противопоказан [7].

Исследования II и III фазы и фармакокинетический анализ показали, что уровни левоноргестрела в сыворотке крови при использовании левоноргестрел-содержащей системы (ЛНГ-ВМС) значительно ниже, чем уровни, связанные с другими пероральными или парентеральными контрацептивами, содержащими левоноргестрел [30, 31].

Популяционное исследование «случай-контроль» P. Marchbanks и соавт. не выявило доказательств того, что использование только прогестерон-содержащих контрацептивов связано с повышением риска развития РМЖ [22]. Аналогичные данные получены в крупном международном проспективном когортном исследовании Северной Европы [32]. Однако данных о контрацептивах, содержащих только прогестаген, по-прежнему недостаточно для того, чтобы сделать окончательный вывод об онкологической безопасности их применения [33].

В результате исследования, проведенного в Финляндии с участием 93 843 женщин, использование ЛНГ-ВМС также сопровождалось увеличением риска развития РМЖ после 5 и более лет применения, – стандартизированный коэффициент заболеваемости РМЖ среди всех пользователей внутриматочной системы, высвобождающей левоноргестрел, составил 1,19 (95% ДИ 1,13–1,25), т.е. 1542 наблюдаемых случая по сравнению с 1292 ожидаемыми [34]. Аналогичные данные по рискам РМЖ получены в ретроспективном исследовании 2011 г., в котором сравнивались результаты наблюдения за пациентами с РМЖ в анамнезе (более 5 тыс. человек из Финляндии и Германии), которые использовали ЛНГ-ВМС, и более 20 тыс. наблюдаемых группы контроля, – данных об увеличении риска РМЖ, ассоциированного с применением ЛНГ-ВМС, не получено [35].

Исследование «случай-контроль» с метаанализом, данные которого представлены D. Fitzpatrick и соавт., включило 9498 женщин моложе 50 лет с инвазивным РМЖ, и 18 171 наблюдаемую контрольной группы [36]; 44% (4195) пациенток исследуемой группы и 39% (7092) наблюдаемых группы контроля получали гормональные контрацептивы в среднем за 3,1 года до выявления РМЖ. Примерно 50% гормональных препаратов содержали только прогестаген. Показано, что риски РМЖ повышены, если пациент использовал КГК, пероральные прогестагены, инъекционные прогестагены или ЛНГ-ВМС: ОР 1,23 (95% ДИ [1,14–1,32]; $p < 0,001$), 1,26 (95% ДИ [1,16–1,37]; $p < 0,001$), 1,25 (95% ДИ [1,07–1,45]; $p = 0,004$) и 1,32 (95% ДИ [1,17–1,49]; $p < 0,001$) соответственно. В данном метаанализе выявлено значительное повышение ОР как при текущем применении контрацептивов, содержащих только прогестагены, так и после его завершения: для пероральных препаратов – 1,29 (95% ДИ [1,21–1,37]; $p = 0,2$), для инъекцион-

ных – 1,18 (95% ДИ [1,07–1,30]; $p = 0,004$), для имплантатов – 1,28 (95% ДИ [1,08–1,51]; $p = 0,06$) и для ВМС – 1,21 (95% ДИ [1,14–1,28]; $p = 0,1$). Результаты сопоставлены с данными ранее опубликованных исследований, которые включали женщин из более широкого возрастного диапазона: итоговый 15-летний абсолютный риск, связанный с 5-летним использованием пероральных комбинированных контрацептивов или контрацептивов, содержащих только прогестаген, в странах с высоким уровнем дохода оценен как 8 случаев РМЖ на 100 тыс. пользователей в возрасте от 16 до 20 лет и 265 случаев на 100 тыс. пользователей в возрасте от 35 до 39 лет. Данные исследований, обобщенные в систематическом обзоре A. Zürcher и соавт., также свидетельствуют об увеличении риска РМЖ, ассоциированного с применением ЛНГ-ВМС [37].

По данным исследования M. Jareid и соавт., при использовании ЛНГ-ВМС снижается риск ЗНО яичников (ОР 0,53; 95% ДИ 0,32–0,88) и рака эндометрия (ОР 0,22; 95% ДИ 0,13–0,40), без значимого влияния на изменение рисков развития РМЖ (ОР 1,03; 95% ДИ 0,91–1,17) [38]. Считается, что снижение риска рака яичников является опосредованным и связано с подавлением овуляции [30].

Крупномасштабное исследование 2017 г., проведенное в Дании, упомянутое выше в контексте анализа безопасности применения КОК, также выявило повышенный риск развития РМЖ среди тех, кто использовал ЛНГ-ВМС (ОР 1,21; 95% ДИ 1,11–1,33), по сравнению с теми, кто никогда не использовал гормональную контрацепцию [27]. Применение норэтиндрона, дезогестрела (встречалось у большего числа пациентов), имплантатов и депо-форм не сопряжено с повышением риска РМЖ. Это исследование не учитывало некоторые потенциальные конфаундеры, включая грудное вскармливание, потребление алкоголя и физическую активность, представлено населением Северной Европы, что потенциально ограничивает возможность обобщения этих результатов на другие группы населения, а также не учитывало предшествующее использование контрацептивов и соответствующего ассоциированного риска. Кроме того, оценка потенциальных факторов риска должна быть проведена через призму онкопротективного и высокоэффективного контрацептивного действия. В 2015 г. уровень материнской смертности в США составлял 26,4 смерти на 100 тыс. женщин [39], что в 2 раза превышает риск инвазивного РМЖ (13 дополнительных случаев на 100 тыс. пользователей), выявленный среди женщин в текущем исследовании, которые использовали гормональную контрацепцию.

Таким образом, показано повышение риска развития РМЖ на фоне использования ВМС, содержащей 52 мг левоноргестрела. Требуется дальнейшее изучение риска развития РМЖ на фоне использования ВМС с меньшим содержанием левоноргестрела (19,5 мг), таблетированных прогестагенов и имплантатов.

Наследственный РМЖ и контрацепция

Наследственные формы РМЖ встречаются примерно в 10–12% всех случаев этой патологии [40, 41]. Наличие мутаций в генах семейства *BRCA* повышает вероятность возникновения заболевания до 90%. Систематический обзор 10 отдельных исследований и метаанализ не подтвердили влияния КОК на риск развития РМЖ у женщин с отягощенным семейным анамнезом по наличию данного заболевания [42, 43]. Поскольку известно, что риск развития РМЖ увеличивается в 2–3 раза при наличии 2 случаев у родственниц 1-й степени родства, высказывались опасения, что применение КОК может увеличить риск РМЖ у носителей мутации. В метаанализе, изучавшем использование КОК среди носителей мутаций *BRCA1* и *BRCA2*, использование КОК имело повышенную, но статистически незначимую связь с развитием РМЖ (ОШ 1,21; 95% ДИ 0,93–1,58) [43]. В проведенных исследованиях показано, что использование КОК дополнительно не увеличивает риск развития РМЖ при наличии мутаций *BRCA*, в связи с чем отягощенный анамнез или наличие мутации не является ограничением к назначе-

нию препаратов для контрацепции (1-я категория приемлемости), в том числе таблетированных препаратов, импланта, пластыря, вагинального кольца.

Метаанализ 18 сравнительных ретроспективных исследований применения КОК у носителей мутации *BRCA1/2* включал 1503 случая рака яичников и 2855 случаев РМЖ [44]. Не получено доказательств значительного повышения риска развития РМЖ у пользователей КОК в целом и у пользователей современных форм в частности ни в момент применения, ни в первые 10 лет после прекращения их использования. В исследовании показано, что применение КОК у носителей мутации *BRCA1/2* связано со снижением риска развития рака яичников (ОР 0,50; 95% ДИ 0,33–0,75), и этот эффект обнаружен в одинаковой степени у носителей мутаций *BRCA1* и *BRCA2*. Защитный эффект усиливался при более длительном использовании.

Данные, полученные в рамках крупного метаанализа, в котором приняли участие 1503 женщины с *BRCA*-ассоциированными ЗНО яичников, выявили снижение риска развития рака яичников на 20% за 5 лет использования КОК, что можно интерпретировать как достижение общепопуляционного риска [44]. Кроме того, использование КОК, по-видимому, связано со снижением риска развития рака маточных труб в общей популяции [45]. Одним из ограничений этих исследований является то, что все данные относятся к использованию КОК. Другие формы эстроген-прогестинных контрацептивов (пластырь, вагинальное кольцо) не изучались в данном клиническом контексте, поэтому данные о том, обеспечивают ли они аналогичную профилактику рака яичников, ограничены, например, изучается химиопрофилактика данного онкологического заболевания средствами, отличными от КГК (например, витамином D) [46].

Контрацепция у пациентов с установленной патологией МЖ

Необходимо проводить междисциплинарное консультирование по вопросам контрацепции у женщин с РМЖ. Молодым женщинам, у которых диагностирован РМЖ, рекомендовано сохранение фертильности [47].

В соответствии с Медицинскими критериями приемлемости для использования методов контрацепции (Всемирная организация здравоохранения, 2015) [48] выделяют 4 категории допустимости и безопасности применения методов контрацепции. В частности, у пациентов с различными уже имеющимися изменениями в МЖ безопасность различных методов характеризуется следующим образом (табл. 1) [49].

Согласно рекомендациям по контрацепции Всемирной организации здравоохранения использовать любые гормональные контрацептивы (пероральные, инъекционные, имплантаты и ЛНГ-ВМС) в период лечения РМЖ запрещено. Идеальная контрацепция, которую можно рекомендовать женщинам с РМЖ, должна быть негормональной, иметь высокую эффективность и благоприятную переносимость. Пациенткам с РМЖ можно рекомендовать барьерные методы, но их ограниченная эффективность является серьезной проблемой, особенно в период лечения, когда беременность абсолютно противопоказана. Можно рекомендовать использовать презервативы или диафрагмы, если женщина ранее пользовалась данными методами контрацепции и соблюдала правила их применения.

Преимуществом использования медьсодержащего внутриматочного средства контрацепции (Cu-ВМС) является отсутствие взаимодействия с лекарственными препаратами. Риск инфицирования у иммунологически скомпрометированных пациентов во время химиотерапии РМЖ относительно низок и не является противопоказанием к использованию Cu-ВМС. Важным побочным эффектом применения Cu-ВМС может стать прорывное маточное кровотечение, в данной ситуации используются антифибринолитические средства.

Женская или мужская стерилизация также может обсуждаться в парах, поскольку стерилизация имеет высокую эффективность и не влияет на риск РМЖ.

Продолжает изучаться возможность назначения различных методов контрацепции у пациентов с ранее перенесенным РМЖ. Например, женщины, которым по поводу РМЖ с положительными рецепторами эпидермального фактора роста человека 2 (HER2) назначено лечение трастузумабом, должны использовать эффективную контрацепцию в течение по крайней мере 7 мес после окончания приема трастузумаба, прежде чем пытаться забеременеть, из-за тератогенного эффекта данного препарата [50]. Имеются данные, что его применение может приводить к гипоплазии легких у плода и даже к ранней неонатальной смерти [51].

Женщины с 5-летним безрецидивным периодом относятся к 3-й категории пациенток, для которых теоретические или доказанные риски, как правило, превышают преимущества использования КГК [52]. Однако согласно данным некоторых ретроспективных исследований даже существенные гормональные изменения, связанные с наступлением беременности, не повышают риск рецидива и прогрессирования заболевания [53, 54]. Результаты международного (20 стран, 116 институтов) проспективного деэскалационного исследования POSITIVE (Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for women with endocrine responsive breast cancer; период 12.2014–12.2019; n=518; средний возраст – 37 лет, у 13,6% подтверждена мутация в гене *BRCA*, 74,9% – nullipara, 51,5% после предварительной криоконсервации ооцитов или эмбрионов или других методов сохранения материала) предварительно представили на симпозиуме, посвященном РМЖ, в Сан-Антонио. Согласно результатам данного исследования беременность у пациенток с I–III стадиями (93,2% – I–II стадии, 66% без поражения лимфатических узлов) гормонположительного РМЖ не ухудшает онкологические исходы (первичная конечная точка: частота рецидива заболевания в течение 3 лет – 8,9%; 95% ДИ 6,3–11,6% по сравнению с 9,2%; 95% ДИ 7,6–10,8%, в сравнительной когорте внешнего контроля по результатам исследований SOFT/TEXT из 1499 пациенток, получавших эндокринную терапию не менее 24 мес без перерыва на реализацию репродуктивной функции [55]) даже при наступлении до завершения 5–10-летнего курса адъювантной эндокринной терапии: в среднем через 18–30 мес от начала терапии (41,8% – тамоксифен, 35,4% – тамоксифен + супрессивная терапия гонадотропинами или летрозолом) с интервалом до 2 лет (через 3 мес после отмены препарата, период беременности и грудного вскармливания) с последующим возобновлением [56, 57].

Данные об использовании ЛНГ-ВМС (52 мг) у лиц с РМЖ в анамнезе ограничены в связи с тем, что женщины с данным диагнозом обычно исключались из исследований гормональных контрацептивов. По крайней мере одно исследование предполагает повышенный риск рецидива рака при использовании ЛНГ-ВМС, несмотря на низкую скорость системной абсорбции гормонов [58]. В 2012 г. Общество планирования семьи опубликовало клинические рекомендации по контрацепции у пациентов с ЗНО [59]. При РМЖ в анамнезе рекомендовано использование Cu-ВМС. Однако пациентки с низким риском рецидива, в том числе после риск-редуцирующей операции или длительной ремиссии, могут быть подходящими кандидатами для использования ЛНГ-ВМС. Также использование ВМС, высвобождающей левоноргестрел, рекомендовано Обществом планирования семьи при применении тамоксифена, поскольку может снизить риск гиперплазии эндометрия без увеличения риска рецидива РМЖ. Решение вопроса о возможности использования ВМС с низкой или стандартной дозой ЛНГ решается только в формате консилиума. Согласно рекомендациям Общества планирования семьи лицам, подверженным риску РМЖ или рецидива, препараты экстренной контрацепции не противопоказаны [59]. Безопасность применения ЛНГ-ВМС оценена у пациентов с перенесенным РМЖ в анамнезе, хотя в первую очередь как метод защиты эндометрия от воздействия тамоксифен-индуцированной альтерации эндометрия, а не как средство контрацепции. Одно

Таблица 1. Категории приемлемости методов контрацепции при заболеваниях МЖ: 1 – отсутствие каких-либо ограничений к использованию метода (состояние, при котором нет ограничений к применению того или иного метода контрацепции, метод можно использовать при любых обстоятельствах); 2 – метод в большинстве случаев применим, но при этом требуется более тщательное наблюдение (состояние, при котором преимущества метода в целом превосходят теоретически обоснованный или доказанный риск, в большинстве случаев метод можно использовать); 3 – метод, как правило, не рекомендуют к применению при наличии других доступных и приемлемых для пациента способов контрацепции (состояние, при котором теоретический или доказанный риск в целом превосходит преимущества метода, как правило, метод не рекомендуют, если существуют другие, более приемлемые и доступные способы контрацепции); 4 – метод не рекомендуется к применению (состояние, которое представляет неприемлемо высокий риск для здоровья при использовании данного метода контрацепции) [48–50]

Table 1. Contraceptive method eligibility categories in patients with breast diseases [48–50]

Заболевание	Су-ВМС	ЛНГ-ВМС	Имплантат	ДМПА	ПОК	КГК
Опухолевидное образование МЖ неустановленного характера	1	2	2	2	2	2
Доброкачественное заболевание МЖ	1	1	1	1	1	1
Семейный анамнез РМЖ, носительство генетической мутации, ассоциированное с РМЖ	1	1	1	1	1	1
РМЖ						
В момент обращения	1	4	4	4	4	4
В анамнезе без признаков рецидива в течение 5 лет наблюдения	1	3	3	3	3	3

Примечание. ДМПА – депо-медроксипрогестерона ацетат, ПОК – прогестагенные оральные контрацептивы.

из ретроспективных когортных исследований показало повышенный риск рецидива заболевания среди пользователей ЛНГ-ВМС ($n=79$) по сравнению с контрольной группой ($n=120$), хотя разница не являлась статистически значимой (ОР 1,86; 95% ДИ 0,86–4,00) [58]. В систематическом обзоре четырех исследований, включавшем более 500 пациентов, принимавших тамоксифен для лечения РМЖ, у пациентов с ЛНГ-ВМС в дозе 52 мг оказался снижен риск полипов (ОШ 0,22; 95% ДИ 0,13–0,39) и гиперплазии эндометрия (ОШ 0,13; 95% ДИ 0,03–0,67) по сравнению с пациентами, не использовавшими ВМС [60]. Однако общая заболеваемость раком эндометрия оказалась слишком мала, чтобы выявить разницу в лечении, и, следовательно, никакого заключения сделать не удалось. Основным побочным эффектом стало увеличение частоты аномальных маточных кровотечений. Данные ограничены и неубедительны, в связи с чем требуется дальнейшее исследование данного вопроса, – в настоящее же время из-за отсутствия данных о раке эндометрия в предыдущем систематическом обзоре, а также исследований, в которых сообщалось о повышенном риске РМЖ у лиц, ранее использовавших ЛНГ-ВМС [27, 28], согласно медицинским критериям приемлемости, в соответствии с данными Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) использование ЛНГ-ВМС при РМЖ непосредственно во время лечения и в период ремиссии менее 5 лет представляет неприемлемо высокий риск [52].

Рекомендации Европейского общества по контрацепции для пациентов, перенесших РМЖ, заключаются в следующем [61]:

- Выбор противозачаточного средства у выживших после РМЖ должен быть сбалансирован по преимуществам и рискам, наиболее предпочтительным методом является применение Су-ВМС.
- Барьерные методы можно рекомендовать, если предыдущее использование в паре являлось эффективным.
- Во всех случаях можно использовать экстренную контрацепцию. Недавнее исследование подчеркнуло важность данного метода для выживших после РМЖ, которым недоступна регулярная контрацепция.

Таким образом, женщинам с личным анамнезом РМЖ или с заболеванием на момент рассмотрения вопроса о назначении контрацепции применение КГК противопоказано, поскольку сопряжено с неприемлемо высоким риском. Применение контрацептивов, содержащих только прогестагены, также противопоказано из-за риска тромботических событий в период лечения и из-за потенциального риска рецидива [48]. Для пациентов в ремиссии длительно более 5 лет риск от назначения КГК превосходит преимущества, поэтому, как правило, КГК не рекомендуют, если возможно и приемлемо применение других способов контрацепции. Пациенткам рекомендовано использовать негормональный метод контрацепции (презерватив, диафрагму, Су-ВМС) [48].

Применение эстетрола и риски РМЖ

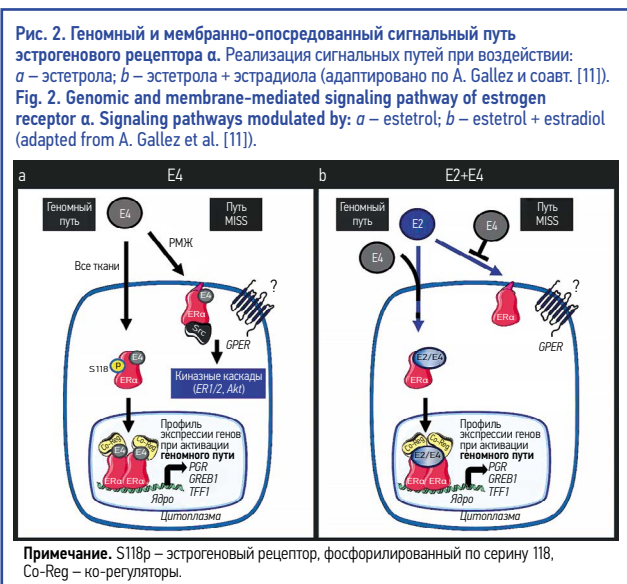
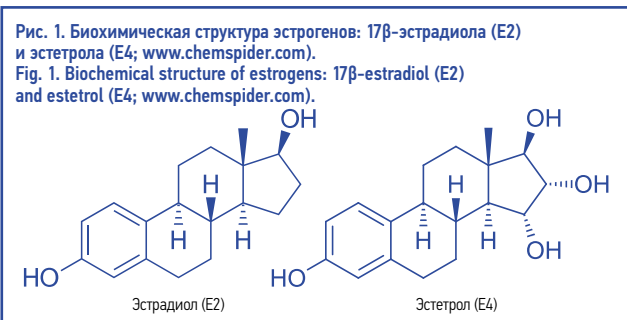
В настоящее время наиболее широко используемыми эстрогенами в составе КГК являются синтетические – местранол (в России не зарегистрирован), этинилэстрадиол – эстрогены и эстрогены, подобные натуральным, – эстрадиола валерат (Е2-валерат), эстрадиола гемигидрат, 17 β -эстрадиол (Е2, синтезируется в яичниках), эстриол (Е3, синтезируется в плаценте); рис. 1 [62].

С позиций молекулярной эндокринологии действие эстрогенов реализуется посредством активации эстрогеновых рецепторов типа α [63]. Активация данных рецепторов инициирует дальнейшие каскады передачи сигналов (рис. 2). Активация ядерной формы данного рецептора инициирует геномный, или ядерный, сигнальный путь, что приводит к экспрессии генов в ядре клетки-мишени [63, 64]. Реализация эффекта неядерного сигнального пути (membrane-initiated steroid signalling – MISS) осуществляется опосредованно через мембранный рецептор, связанный с G-белком (GPER) [63].

Эстетрол (Е4) представляет собой эстроген, вырабатываемый клетками печени плода во время беременности [65, 66]. Эстетрол синтезируется при помощи экспрессируемых у плода гидроксилаз из эстрадиола (Е2) и эстриола (Е3) и обнаруживается в моче и плазме крови матери с 9 и 20-ю недели беременности соответственно [65–67]. Данный эстроген открыт в 1965 г. группой ученых под руководством E. Diczfalusy [65]. Для производства КОК с синтетической формой эстетрола используется растительное сырье [68].

Согласно данным доклинических исследований для эстетрола характерна более низкая способность к связыванию (аффинитет) с эстрогеновыми рецепторами типа α по сравнению с эстрадиолом. Эстетрол оказывает в 100 раз менее выраженное пролиферативное действие на эпителиальные клетки МЖ, чем эстрадиол [69]. Также данное свойство эстетрола объясняет более низкую частоту тромботических событий (тромбоз глубоких вен) на фоне его применения [70, 71].

Продолжает изучаться влияние Е4 на онкогенез в МЖ и на прогрессирование РМЖ. Как отмечено выше, эстетрол активирует ядерный путь реализации действия эстрогенов, однако он является частичным антагонистом мембранных эстрогеновых рецепторов типа α , что предотвращает реализацию мембранно-опосредованного сигнального пути стероидов (сигнальный путь MISS) [11, 72]. Как показано в доклинических исследованиях, данная селективность приводит к устранению передачи сигналов в линии клеток РМЖ [73–75]. В исследовании *in vitro* при комбинированном применении Е4 и Е2 выявлен частичный антагонизм Е4 в отношении Е2-индуцированной пролиферации и миграции клеток РМЖ *in vitro* (MCF7, T47D) и роста опухоли МЖ MCF7 *in vivo* при высоких дозах Е4 (10^{-8} – 10^{-6} моль/л и 3–10 мг/кг в сутки соответственно) [74, 76]. Эти наблюдения, сделанные С. Gérard и соавт. [76] на ксенотрансплантатах опухоли человека MCF7, указывают на антиэстрогенное действие Е4.



В составе КОК эстетрол используется в сочетании с дроспиреноном. Применение данной комбинации гормонов сопряжено с надежным контрацептивным эффектом, характеризуется менее выраженным риском развития тромботических осложнений, сопровождается регулярными менструальными кровотечениями в прогнозируемый период [72].

В обзорной статье A. Gallez и соавт. приведены данные доклинических и клинических исследований, в которых изучены эстрогенные и антиэстрогенные свойства E4, а также его влияние в комбинации с дроспиреноном на риск развития и прогрессирования РМЖ [11]. На примере исследований С. Géard и соавт., A. Gallez и соавт., проведенных *in vivo*, показано, что применение КГК, в составе которых содержатся терапевтические дозы E4 и дроспиренон, не сопровождается онкогенным и промутагенным действием на клетки гормонзависимой злокачественной опухоли МЖ – не отмечено прогрессирования РМЖ и его метастазирования в легкие [11, 76]. Также в исследовании на модели трансгенных мышей показано, что применение эстетрола в дозах, превышающих терапевтические, сопровождается противоопухолевой активностью [11].

В соответствии с проведенными исследованиями дополнительного изучения заслуживает потенциал применения E4 для лечения гормонорезистентного РМЖ [76]. Это свойство эстетрола связано с антагонистическим действием на пролиферацию, миграцию и инвазию клеток МЖ в присутствии эстрадиола. На основании наблюдаемого в доклинических исследованиях противоопухолевого потенциала эстетрола проведены исследования, изучающие эффективность E4 для лечения инвазивного РМЖ и рака предстательной железы, демонстрирующие противоопухолевый эффект высоких доз E4 (20–40 мг) при обоих видах рака [75, 77], в связи с чем в перспективе предстоит уточнить профиль эффективности и безопасности назначения E4 в качестве селективных эстроген-рецепторных модуляторов. Учитывая более благоприятный профиль безопасности эстетрола при

оценке частоты манифестации таких нежелательных проявлений, как приливы, тошнота, артериальная гипертензия, тромбозомболические осложнения и гиперплазия эндометрия, препарат мог бы применяться в качестве селективного модулятора рецепторов эстрогена как альтернатива тамоксифену, однако данные ограничены ввиду сложности формирования крупных когорт пациентов и необходимости длительного наблюдения исходов [75].

Заключение

В результате проведенного анализа исследований показано, что общий риск развития РМЖ среди потребителей гормональных контрацептивов невысок. Из-за низких исходных рисков в возрастных группах, использующих гормональную контрацепцию (т.е. у женщин в пременопаузе) разница в риске между теми, кто пользуется гормональной контрацепцией, и теми, кто ее не использует, невелика. К наиболее существенным благоприятным эффектам применения КГК относятся значимое снижение рисков рака яичников и эндометрия, а также колоректального рака, рака поджелудочной железы и легких (уровень достоверности доказательств – II-2 [10, 21, 26]). Однако накоплено недостаточно данных, свидетельствующих об абсолютном отсутствии рисков РМЖ, сопряженных с применением КГК. В пользу безопасности свидетельствуют данные об отсутствии различий частоты РМЖ через 10 и более лет после прекращения приема КГК [24]. Снижение рисков после прекращения приема КОК свидетельствует о стимулирующем, а не инициирующем влиянии прогестина в составе этих препаратов на риск развития РМЖ. Кроме того, данные показывают, что ЗНО, диагностированные у женщин, принимавших КОК, являлись менее запущенными клинически, чем у тех, кто никогда их не принимал [7].

Применение гормональных контрацептивов (КОК, имплант, пластырь, вагинальное кольцо) носителями мутаций *BRCA1* и *BRCA2* не увеличивает риск развития РМЖ, в связи с чем выявление отягощенного анамнеза или выявление мутации не является ограничением к их назначению (уровень достоверности доказательств – II-2 [26]). Гормональная контрацепция противопоказана женщинам с текущим или недавним РМЖ. Женщины с 5-летним безрецидивным периодом относятся к категории пациенток, для которых теоретические или доказанные риски, как правило, превышают преимущества использования препаратов. РМЖ на момент обращения является противопоказанием к использованию ЛНГ-ВМС.

Взаимосвязь между контрацептивами, содержащими только прогестин, и риском развития РМЖ требует проведения дополнительных исследований, в частности взаимосвязи между дозой и эффектом и продолжительностью действия. Учитывая противоречивые данные относительно рисков развития РМЖ при использовании ЛНГ-ВМС, положительное влияние на риск развития ЗНО эндометрия и яичников (онкопротективный эффект), а также высокую надежность контрацепции при использовании данного метода, требуется дальнейшее изучение профиля его онкологической безопасности [36].

Терапевтическая доза E4 в сочетании с дроспиреноном в составе КГК может обеспечить оптимальное соотношение «безопасность – польза» в отношении возникновения РМЖ по сравнению с альтернативными режимами гормональной терапии, доступной в настоящее время.

Следует подчеркнуть важность совместного принятия решений при консультировании женщин по вопросам контрацепции, что требует предоставления женщинам актуальной и точной информации об эффективности, преимуществах и рисках, связанных с гормональными и негормональными контрацептивами.

Таким образом, данные проведенных исследований свидетельствуют о том, что преимущества от применения КГК перевешивают их потенциально отрицательное влияние на риск РМЖ, который в целом является низким (уровень достоверности доказательств – II-2 [26]). Однако этот вопрос требует дополнительного изучения в хорошо спланированных рандомизированных исследованиях.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022 [Zlokachestvennyie novoobrazovaniia v Rossii v 2021 godu (zabolevaiemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow, 2022 (in Russian)].
2. 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. *J Am Med Assoc.* 2002;288:321-33.
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33. DOI:10.3322/caac.21654
4. Сметник А.А., Родионов В.В., Кометова В.В., и др. Молочная железа и половые гормоны. *Акушерство и гинекология.* 2021;12:58-66 [Smetnik AA, Rodionov VV, Kometova VV, et al. The breast and sex hormones. *Obstetrics and Gynecology.* 2021;12:58-66 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.12.58-66
5. Rusidzė M, Adlanmérini M, Chantalat E, et al. Estrogen receptor- α signaling in post-natal mammary development and breast cancers. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78:5681-705. DOI:10.1007/s00018-021-03860-4
6. Russo J, Hu YF, Silva IDC, Russo IH. Cancer risk related to mammary gland structure and development. *Microsc Res Tech.* 2001;52:204-23. DOI:10.1002/1097-0029(20010115)52:2<204::AID-JEMT1006>3.0.CO;2-F
7. Trabert B, Sherman ME, Kannan N, Stanczyk FZ. Progesterone and breast cancer. *Endocr Rev.* 2020;41(2):320-44. DOI:10.1210/endo/rev/bnz001
8. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(6):580.e1-9. DOI:10.1016/j.ajog.2017.02.002
9. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet.* 2003;361(9364):1159-67. DOI:10.1016/s0140-6736(03)12949-2
10. Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, Trabert B. Modification of the Associations Between Duration of Oral Contraceptive Use and Ovarian, Endometrial, Breast, and Colorectal Cancers. *JAMA Oncol.* 2018;4(4):516-21. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.4942
11. Gallez A, Dias Da Silva I, Wuidar V, et al. Estetrol and Mammary Gland: Friends or Foes? *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2021;26:297-308. DOI:10.1007/s10911-021-09497-0
12. Khbouz B, Bournonville C, Court L, et al. Role for the membrane estrogen receptor alpha in the sexual differentiation of the brain. *Eur J Neurosci.* 2020;52:2627-45.
13. Клинические рекомендации «Менопауза и климактерическое состояние у женщины». М.: РОАГ, 2021 [Klinicheskie rekomendatsii "Menopauza i klimaktericheskoe sostoianie u zhenshchiny". Moscow: ROAG, 2021 (in Russian)].
14. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ.* 2020;371:m3873. DOI:10.1136/bmj.m3873
15. Beatson G. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Trans Med Chir Soc Edinb.* 1896;15:153-79.
16. Якушевская О.В., Юренева С.В., Протасова А.Э. Метаболизм эстрогенов: почему так важно сохранять равновесие? *Гинекология.* 2019;21(6):31-5 [Yakushevskaya OV, Yureneva SV, Protasova AE. Estrogen metabolism: why it's so crucial to keep the balance? *Gynecology.* 2019;21(6):31-5 (in Russian)].
17. Teal S, Edelman A. Contraception selection, effectiveness, and adverse effects. *JAMA.* 2021;326(24):2507-18.
18. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. Contraceptive use by method 2019: data booklet (ST/ESA/SER.A/435). 2019.
19. Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States). *Cancer Causes Control.* 1997;8(1):65-72. DOI:10.1023/a:1018435205695
20. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptive use and cancer: final report from the Oxford-Family Planning Association contraceptive study. *Contraception.* 2013;88(6):678-83. DOI:10.1016/j.contraception.2013.08.008
21. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ.* 2007;335(7621):651. DOI:10.1136/bmj.39289.649410.55
22. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(26):2025-32. DOI:10.1056/NEJMoa013202
23. Pompei L, Fernandes C. Hormone Therapy, Breast Cancer Risk and the Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer Article. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020;42(05):233-4. DOI:10.1055/s-0040-1712941
24. 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(9017):1713-27. DOI:10.1016/s0140-6736(96)90806-5
25. FSRH Guideline (January 2019, amended November 2020) Combined Hormonal Contraception. *BMJ Sex Reprod Health.* 2019;45:1-93
26. Black A, Guilbert E, Costescu D, et al. No. 329-Canadian Contraception Consensus Part 4 of 4 Chapter 9: Combined Hormonal Contraception. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017;39(4):229-68.e5. DOI:10.1016/j.jogc.2016.10.005
27. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, et al. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(23):2228-39. DOI:10.1056/NEJMoa1700732
28. Karlsson T, Johansson T, Höglund J, et al. Time-Dependent Effects of Oral Contraceptive Use on Breast, Ovarian, and Endometrial Cancers. *Cancer Res.* 2021;81(4):1153-62. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-20-2476
29. Павлович С.В., Юрова М.В., Чаговец В.В., и др. Особенности профиля стероидных гормонов крови пациентов репродуктивного возраста с распространенным эндометриозом. *Акушерство и гинекология.* 2021;3:90-100 [Pavlovich SV, Yurova MV, Chagovets VV, et al. Osobennosti profilia steroidnykh gormonov krovi patsientov reproduktivnogo vozrasta s rasprostrannym endometriozom. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2021;3:90-100 (in Russian)].
30. Reinecke I, Hofmann B, Mesic E, et al. An Integrated Population Pharmacokinetic Analysis to Characterize Levonorgestrel Pharmacokinetics After Different Administration Routes. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(12):1639-54. DOI:10.1002/jcph.1288
31. Basaraba CN, Westhoff CL, Pike MC, et al. Estimating systemic exposure to levonorgestrel from an oral contraceptive. *Contraception.* 2017;95(4):398-404. DOI:10.1016/j.contraception.2016.12.007
32. Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, et al. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(11):1375-81
33. Norethindrone tablet. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. Revised November 2015. US National Library of Medicine. Available at: www.dailymed.nlm.nih.gov. Accessed: 27.01.2023.
34. Soini T, Hurskainen R, Grénman S, et al. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt. 1):292-9. DOI:10.1097/AOG.0000000000000356
35. Dinger J, Bardenheuer K, Minh TD. Levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices and the risk of breast cancer. *Contraception.* 2011;83(3):211-7. DOI:10.1016/j.contraception.2010.11.009
36. Fitzpatrick D, Pirie K, Reeves G, et al. Combined and progestagen-only hormonal contraceptives and breast cancer risk: A UK nested case-control study and meta-analysis. *PLoS Med.* 2023;20(3):e1004188. DOI:10.1371/journal.pmed.1004188
37. Zürcher A, Knabben L, Janka H, et al. Influence of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the risk of breast cancer: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2023;307(6):1747-61. DOI:10.1007/s00404-022-06640-y
38. Jareid M, Thalabard JC, Aarflot M, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use is associated with a decreased risk of ovarian and endometrial

- cancer, without increased risk of breast cancer. Results from the Nowac study. *Gynecol Oncol.* 2018;149(1):127-32. DOI:10.1016/j.ygyno.2018.02.006
39. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. GBD 2015 Maternal Mortality Collaborators. *Lancet.* 2016;388:1775-812.
 40. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): A prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2018;19:169-80.
 41. Rosenberg SM, Ruddy KJ, Tamimi RM, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation testing in young women with breast cancer. *JAMA Oncol.* 2016;2:730-6.
 42. Gaffield ME, Culwell KR, Ravi A. Oral contraceptives and family history of breast cancer. *Contraception.* 2009;80(4):372-80. DOI:10.1016/j.contraception.2009.04.010
 43. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2013;31(33):4188-98. DOI:10.1200/JCO.2013.48.9021
 44. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2010;46(12):2275-84. DOI:10.1016/j.ejca.2010.04.018
 45. Jordan SJ, Green AC, Whiteman DC, et al. Serous ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers: a comparative epidemiological analysis. *Int J Cancer.* 2008;122(7):1598-603. DOI:10.1002/ijc.23287
 46. Kowalczyk W, Waliszczak G, Jach R, Dulinska-Litewka J. Steroid receptors in breast cancer: understanding of molecular function as a basis for effective therapy development. *Cancers (Basel).* 2021;13(19):4779. DOI:10.3390/cancers13194779
 47. National Institute of Cancer. Fertility Issues in Girls and Women with Cancer. Reviewed: February 24, 2020. Available at: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/fertility-women>. Accessed: 27.01.2023.
 48. Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), 2015 г. Режим доступа: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181468/9789241549158_eng.pdf. Ссылка активна на 27.01.2023 [Medical Eligibility Criteria for the Use of Contraceptive Methods (World Health Organization (WHO), 2015). Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181468/9789241549158_eng.pdf. Accessed: 27.01.2023 (in Russian)].
 49. Национальные критерии приемлемости контрацепции. Под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. М., 2023 [Natsional'nyie kriterii priemlemosti kontratseptsii, pod red. GT Sukhikh, VN Prilepskoi. Moscow, 2023 (in Russian)].
 50. Summary Chart of U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2020. Available at: https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/pdf/summary-chart-us-medical-eligibility-criteria_508tagged.pdf. Accessed: 27.01.2023.
 51. Trastuzumab injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761091s000lbl.pdf. Accessed: 27.01.2023.
 52. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep.* 2016;65(3):1-103. DOI:10.15585/mmwr.rr6503a1
 53. Lambertini M, Kroman N, Ameye L, et al. Long-term Safety of Pregnancy Following Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(4):426-9.
 54. Pagani O, Ruggeri M, Manunta S, et al. Pregnancy after breast cancer: Are young patients willing to participate in clinical studies? *Breast.* 2015;24(3):201-7.
 55. Sun Z, Niman SM, Pagani O, et al. POSITIVE Steering Committee. Estimation of historical control rate for a single arm de-escalation study – Application to the POSITIVE trial. *Breast.* 2020;53:1-7. DOI:10.1016/j.breast.2020.05.012
 56. Partridge A. Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for women with endocrine responsive breast cancer: Primary Results from the POSITIVE Trial (IBCSG 48-14/BIG 8-13). Abstract GS4-09. December 6-10, 2022.
 57. Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, et al. Who are the women who enrolled in the POSITIVE trial: A global study to support young hormone receptor positive breast cancer survivors desiring pregnancy. *Breast.* 2021;59:327-38. DOI:10.1016/j.breast.2021.07.021
 58. Trinh XB, Tjalma WA, Makar AP, et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in breast cancer patients. *Fertil Steril.* 2008;90(1):17-22. DOI:10.1016/j.fertnstert.2007.05.033
 59. Patel A, Schwarz EB; Society of Family Planning. Cancer and contraception. Release date May 2012. SFP Guideline #20121. *Contraception.* 2012;86(3):191-8. DOI:10.1016/j.contraception.2012.05.008
 60. Dominick S, Hickey M, Chin J, Su HI. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(12):CD007245. DOI:10.1002/14651858.CD007245.pub3
 61. Medica ACO, Stark SS, Hadnott TN, et al. Use of emergency contraception among female young adult cancer survivors. *Fertil Steril.* 2018;109:1114-20.e1.
 62. Pinkerton JAV, Aguirre FS, Blake J, et al. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause.* 2017;24:728-53.
 63. Arnal J-F, Lenfant F, Metivier R, et al. Membrane and nuclear estrogen receptor alpha actions: From tissue specificity to medical implications. *Physiol Rev.* 2017;97:1045-87.
 64. Soltysik K, Czekał P. Membrane estrogen receptors – is it an alternative way of estrogen action? *J Physiol Pharmacol.* 2013;64:129-42.
 65. Hagen AA, Barr M, Diczfalusy E. Metabolism of 17-Beta-estradiol-4-14-C in early infancy. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1965;49:207-20.
 66. Cantineau R, Kremers P, De Graeve J, et al. 15- and 16-hydroxylations of androgens and estrogens in the human fetal liver: A critical step in estretol biosynthesis. *J Steroid Biochem.* 1985;22:195-201.
 67. Fruzzetti F, Fidicicchi T, Montt Guevara MM, Simoncini T. Estretol: A New Choice for Contraception. *J Clin Med.* 2021;10:5625. DOI:10.3390/jcm10235625
 68. National Library of Medicine. Estretol compound summary. 2022. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Accessed: 09.06.2022.
 69. Gerard C, Blacher S, Communal L, et al. Estretol is a weak estrogen antagonizing estradiol-dependent mammary gland proliferation. *J Endocrinol.* 2015;224(1):85-95.
 70. Foidart JM, Gaspard U, Pequeux C, et al. Unique vascular benefits of estretol, a native fetal estrogen with specific actions in tissues (NEST). In: Sex steroids' effects on brain, heart and vessels ISGE series. Eds. R Brinton, A Genazzani, T Simoncini, J Stevenson. Springer, Cham, 2019; Chapter 12; p. 169-95.
 71. Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estretol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception.* 2020;102(6):396-402.
 72. Lee A, Syed YY. Estretol/Drospirenone: A Review in Oral Contraception. *Drugs.* 2022;82:1117-25. DOI:10.1007/s40265-022-01738-8
 73. Abot A, Fontaine C, Buscato M, et al. The uterine and vascular actions of estretol delineate a distinctive profile of estrogen receptor alpha modulation, uncoupling nuclear and membrane activation. *EMBO Mol Med.* 2014;6(10):1328-46.
 74. Giretti MSMS, Montt Guevara MM, Cecchi E, et al. Effects of Estretol on Migration and Invasion in T47-D Breast Cancer Cells through the Actin Cytoskeleton. *Front Endocrinol.* 2014;5:1-9.
 75. Schmidt M, Lenhard H, Hoenig A, et al. Tumor suppression, dose-limiting toxicity and wellbeing with the fetal estrogen estretol in patients with advanced breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147:1833-42.
 76. Gérard C, Mestdagt M, Tskitishvili E, et al. Combined estrogenic and anti-estrogenic properties of estretol on breast cancer may provide a safe therapeutic window for the treatment of menopausal symptoms. *Oncotarget.* 2015;6:17621-36.
 77. Coelingh Bennink HJT, Van Moorselaar JA, Crawford ED, et al. Estretol cotreatment of androgen deprivation therapy in infiltrating or metastatic, castration-sensitive prostate cancer: a randomized, double-blind, phase II trial (PCombi). *Eur Urol Open Sci.* 2021;28:52-61.

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 02.06.2023