

# МЕНОПАУЗАЛЬНА ГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ ТА РИЗИК РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У СВІТЛІ НОВИХ ДАНИХ

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### ВСТУП

Старіння населення є загальною тенденцією у всьому світі. Очікується, що 2030 року у світі налічуватиметься 1,2 млрд жінок у постменопаузі. Менопауза спричиняє виникнення низки симптомів і ускладнень для здоров'я, які істотно впливають на якість життя жінок.

Менопаузальна гормональна терапія (МГТ) залишається найефективнішим методом лікування вазомоторних симптомів і генітоуринарного синдрому під час менопаузи і, як було показано, запобігає втраті кісткової тканини та переломам. Доведено, що гормональна терапія знижує ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) і діабету у здорових жінок, якщо її розпочинати у віці до 60 років або протягом 10 років після настання менопаузи для полегшення неприємних симптомів [1, 2].

### АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ

Водночас страх раку молочної залози (РМЗ) є найпоширенішою причиною, чому жінки не приймають МГТ [3]. Це також найпоширеніша причина, через яку медичні працівники не призначають МГТ жінкам у перименопаузі та менопаузі. Однак жінки, які не отримують МГТ, більше хвилюються щодо ризику розвитку РМЗ при використанні гормональної терапії порівняно з тими, хто застосував МГТ (16,5 проти 3,3%,  $p < 0,001$ ) [4].

Причини цього протиріччя слід шукати в минулому. Результати дослідження Women's Health Initiative (WHI), опубліковані 2002 року, показали, що застосування естрогену та прогестину в схемах МГТ підвищує ризик ССЗ і РМЗ у жінок [5–7]. ЗМІ чітко висловлювали думку, що МГТ має більше ризиків, ніж користі, для всіх жінок. За декілька місяців кількість жінок, які приймали МГТ, зменшилася майже вдвічі.

Але 20 років по тому важливо зрозуміти, як було організовано це дослідження, щоб належно оцінити його результати, враховуючи кілька істотних обмежень:

1. WHI було найбільшим дослідженням, достатньо потужним для оцінювання переваг і ризиків гормональної терапії, яку використовують для первинної профілактики багатьох порушень здоров'я переважно здорові жінки

в постменопаузі (тобто МГТ використовували для профілактики хронічних захворювань, але не для лікування симптомів менопаузи).

2. У дослідженні WHI порівнювали з плацебо застосування 0,625 мг/добу пероральних кон'югованих кінських естрогенів як разом із 2,5 мг/добу медроксипрогестерону ацетату (МПА), так і без нього. Ефекти інших препаратів, дози та шляхи введення не визначені. Слід мати це на увазі, оскільки існує величезна різниця між синтетичними гормонами, які використовували в цьому дослідженні, та гормонами, ідентичними ендогенним (17 $\beta$ -естрадіол і мікронізований прогестерон), що доступні сьогодні.

3. Не було визначено жодних відмінностей між користувачами та їхнім віком. Середній вік жінок, включених до WHI, становив 63 роки.

4. Ризик РМЗ було виявлено як вторинну, але не первинну кінцеву точку.

«Усталені переконання щодо ризику, коли вони сформовані, змінюються дуже повільно та надзвичайно стійкі перед обличчям протилежних доказів», – зазначає засновник і директор Центру комунікації ризиків у Колумбійському університеті Вінсент Конвелло (Vincent Convello).

Жінки бояться застосовувати МГТ через передбачувану вищу ймовірність захворіти на РМЗ або померти від нього. Проте реальність зовсім інша. Основною причиною смерті жінок є ССЗ [8, 9]. У жінок помітно підвищується ризик ССЗ після настання менопаузи та зазвичай розвивається ішемічна хвороба серця на кілька років пізніше, ніж у чоловіків.

Імовірність розвитку та смерті від РМЗ протягом наступних 10 років значною мірою залежить від віку жінки. Кількість випадків інвазивного РМЗ істотно зростає з віком. Проте ймовірність померти від РМЗ нижча, ніж від будь-якої іншої причини (переважно серцево-судинної) у будь-якому віці. Наприклад, у 50 років імовірність смерті від РМЗ у 10 разів нижча, ніж від ССЗ, у 70 років – у понад 30 разів [10].

Важливо також пам'ятати, що МГТ включає широкий спектр гормональних препаратів і способів введення з потенційно різними ризиками та перевагами. Отже, термін «ефект



**О.О. ЄФІМЕНКО**

к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології і гінекології імені акад.

О.М. Лук'янової НАМН України», відділу репродуктивного здоров'я Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ  
ORCID: 0000-0003-1228-0911

Контакти:

Єфіменко Ольга Олексіївна  
ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової  
НАМН України», відділення  
ендокринної гінекології  
04050, Київ, П. Майбороди, 8  
Тел.: +38 (044) 483-80-87  
Email: ipag.gyn@gmail.com

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2022.66.77-80>

**класу» є заплутаним і невідповідним** (згідно з заявою Міжнародного товариства з менопаузи (International Menopause Society, IMS)) [11].

Ризики гормональної терапії відрізняються залежно від типу, дози, тривалості застосування, способу введення, часу початку та того, чи використовується гестаген [1].

Асоціація наукових медичних товариств Німеччини (Association of the scientific medical societies in Germany, AWMF) наголосила в нещодавній міждисциплінарній настанові, що МГТ може призводити до незначного підвищення ризику РМЗ або взагалі не підвищувати його. Ризик РМЗ залежить від препаратів МГТ, тривалості терапії та знижується після закінчення лікування (рівень доказовості 1a, ступінь рекомендації А, ступінь консенсусу ++)) [12].

Переглянута низкою міжнародних товариств із вивчення менопаузи Глобальна консенсусна заява щодо МГТ (Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy), опублікована 2016 року, погодила, що збільшення частоти < 1,0 випадку РМЗ на 1000 жінок на рік при застосуванні естрогену + прогестину відповідає визначенню рідкісної події [13].

**Чинники способу життя, які можна змінити (наприклад, ожиріння, вживання алкоголю), а не комбінована МГТ, є реальними ризиками РМЗ** [14].

Вторинний аналіз WHI (67 142 жінки віком 50–79 років із середнім періодом спостереження 13 років) показав, що жінки з надмірною масою тіла та ожирінням мали підвищений ризик інвазивного РМЗ порівняно з жінками з нормальною вагою. Крім того, ожиріння II і III ступеня було пов'язане з пізньою стадією захворювання, включаючи більший розмір пухлини (співвідношення ризиків (СР) 2,12; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,67–2,69;  $p=0,02$ ), позитивні лімфатичні вузли (СР 1,89; 95% ДІ 1,46–2,45;  $p=0,06$ ), а також смерті після РМЗ (СР 2,11; 95% ДІ 1,57–2,84;  $p < 0,001$ ) [15].

Алкоголь є одним із найбільших чинників ризику РМЗ, спричиняючи 7 із кожних 100 нових випадків РМЗ у Європейському регіоні ВООЗ. За оцінками Міжнародного агентства з дослідження раку (International Agency for Research on Cancer, IARC), 2020 року споживання алкоголю стало причиною майже 40 000 нових випадків РМЗ в цьому регіоні [16].

Ризик РМЗ незначно змінюється або взагалі не змінюється, якщо пацієнтка приймає МГТ, що містить тільки естроген [17].

Ризик РМЗ залежить від типу прогестагену та тривалості застосування МГТ [17, 18].

Метааналіз 2019 року, проведений Спільною групою з гормональних чинників РМЗ, підтвердив підвищений ризик РМЗ для МГТ, що містить МПА, норетиндрону ацетат або левоноргестрел, порівняно з жінками, які ніколи не застосовували або застосовували лише естроген. Цей метааналіз не включав препарати мікронізованого прогестерону (ідентичного ендогенному), які або не мали додаткового ризику, або навіть знижували ризик РМЗ [19].

Систематичний огляд виявив, що естрогени в поєднанні з пероральним мікронізованим прогестероном не підвищують ризик РМЗ протягом 5 років лікування і існує обмежена кількість доказів того, що естрогени в поєднанні з пероральним мікронізованим прогестероном, які

застосовуються понад 5 років, пов'язані зі збільшенням ризику РМЗ [20].

Зараз, 2022 року, ми краще розуміємо, що мікронізований прогестерон (P4) порівняно з МГТ на основі прогестину має, можливо, кращий профіль безпечності щодо РМЗ [21]. Але перші докази цього з'явилися набагато раніше. Результати проспективного французького когортного дослідження E3N продемонстрували відносні ризики виявлення РМЗ залежно від типу гестагену за допомогою гістологічного дослідження тканини молочної залози. Джерелом даних є 2354 випадки РМЗ серед 80 377 жінок протягом 12 років (у середньому 8,1 року) спостереження. У результаті виявлено, що комбінована МГТ, яка містить естрадіол і мікронізований прогестерон, не асоціювалася з підвищеним ризиком РМЗ, тоді як МГТ з естрогеном і синтетичними прогестинами (МПА, хлормадинону ацетат, медрогестон, номегестролу ацетат, промегестон; норетистерону ацетат, лінестренол) – асоціювалася [22, 23].

Подібні результати були отримані в рандомізованих контрольованих дослідженнях KEEPS (дослідження ранньої естрогенної профілактики Kronos, Kronos Early Estrogen Prevention Study), ELITE (дослідження раннього та пізнього лікування естрадіолом, Early versus Late Intervention Trial with Estradiol), Данське дослідження профілактики остеопорозу (Danish Osteoporosis Prevention Study, DOPS): немає підвищеного ризику РМЗ при застосуванні мікронізованого прогестерону [24].

**Прогестерон у поєднанні з естрадіолом менш імовірно, ніж інші прогестагени, збільшує мамографічну щільність** [25]. Висока щільність тканини молочної залози пов'язана з підвищеним ризиком РМЗ.

У фазі III дослідження комбінованого застосування естрадіолу і мікронізованого прогестерону (E2/P4) результати вторинних аналізів свідчать, що E2/P4 не пов'язаний із підвищеним ризиком аномальних результатів мамографії порівняно з плацебо [26].

Було показано, що мікронізований прогестерон у добовій дозі 100 мг у схваленому Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration, FDA) фіксованому комбінованому препараті є біоеквівалентним м'яким капсулам Utrogestan/Prometrium (Утрожестан/Прометріум) для перорального застосування.

Систематичний огляд і метааналіз (2021) не виявили жодних додаткових випадків на 1000 жінок на рік, які отримували естрадіол ± мікронізований прогестерон, порівняно з плацебо [27].

Отримано такі останні наукові дані за 2022 рік. У популяційному дослідженні типу «випадок-контроль» (Велика Британія) оцінювали ризик РМЗ у жінок віком 50 років і старших із використанням даних досліджень клінічної практики (Clinical Practice Research Datalink, CPRD). Пацієнтки з РМЗ (43 183 особи) були порівнянні за віком та часом спостереження з контрольною групою жінок без РМЗ в анамнезі (431 830 осіб). Спостереження тривало  $7,5 \pm 4,6$  року. Отримано такі результати: для мікронізованого прогестерону співвідношення шансів (СШ) становило 0,99, 95% ДІ 0,55–1,79;

12 випадків; для синтетичних прогестинів США 1,28, 95% ДІ 1,22–1,35; 2817 випадків. Автори дійшли висновку, що при призначенні МГТ мікронізований прогестерон може бути безпечнішим прогестагеном [28].

Отже, передусім потрібно розвінчати уявлення про те, що прогестерон спричиняє РМЗ.

Накопичені значні експериментальні та клінічні докази того, що сам по собі та на фізіологічному рівні прогестерон не здатний спричинити РМЗ, тому його репутація «пухлинного» або «канцерогенного» гормону є незаслуженою [20].

Подальший повторний аналіз даних WHI та інших рандомізованих і обсерваційних досліджень змінив наше розуміння переваг і ризиків МГТ [29, 30]:

- вивчення результатів дослідження WHI показало **зниження ризику РМЗ на 23% після 20 років спостереження у жінок, які застосовували МГТ тільки з естрогеном, і зниження ризику смертності від РМЗ на 40%** [30];
- естроген + МГПА асоціювався з невеликим підвищенням ризику РМЗ порівняно з плацебо, але **комбінована терапія не була пов'язана з більшою смертністю від РМЗ** [30].

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. North American Menopause Society. "The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society." *Menopause* 29.7 (2022): 767–94.
2. Nappi, R.E., Simoncini, T. "Menopause transition: a golden age to prevent cardiovascular disease." *Lancet Diabetes Endocrinol* 9.3 (2021): 135–7. *Newson Health Menopause Society*. The Cancer Journal, May/June 2022: Special edition on hormone therapy and breast cancer. Available from: [https://www.nhmenopausesociety.org/research/the-cancer-journal-may-2022-special-edition-on-hormones-and-breast-cancer/].
3. Scheid, D., Coleman, M.T., Hamm, R.M. "Do Perceptions of Risk and Quality of Life Affect Use of Hormone Replacement Therapy by Postmenopausal Women?" *J Am Board Family Pract* 16.4 (2003): 270–7. DOI: 10.3122/jabfm.16.4.270
4. Rossouw, J.E., Anderson, G.L., Prentice, R.L., et al. "Risk and benefits of estrogen plus progestin in health postmenopausal women: principal results from the WHI Randomized controlled trial." *JAMA* 288.3 (2002): 321–3.
5. 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* 291.14 (2004): 1701–12.
6. Grossman, D. "Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women US Preventive Services Task Force Recommendation Statement." *JAMA* 318.22 (2017): 2224–33. DOI: 10.1001/jama.2017.18261
7. Benjamin, E.J., Muntner, P., Alonso, A., et al. "Heart disease and stroke statistics – 2019 update: a report from the American Heart Association." *Circulation* 139 (2019): e56–e528.
8. Nichols, M., Townsend, N., Scarborough, P., Rayner, M. "Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update." *Eur Heart J* 35.42 (2014): 2950–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu299
9. Fletcher, S.W., Elmore, J.G. "Clinical practice: Mammographic screening for breast cancer." *NEJM* 348.17 (2003): 1672–80.
10. Baber, R.J., Panay, N., Fenton, A.; IMS Writing Group. "2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy." *Climacteric* 19.2 (2016): 109–50.

## ВИСНОВКИ

**Лікарі, які призначають МГТ, більше не повинні боятися ризику РМЗ.** Уникнення застосування МГТ, коли це показано, наражає жінку на небезпеку. Організація управління охороною здоров'я Південної Каліфорнії (США) дійшла висновку, що після 6,5 року спостереження жінки, які припинили МГТ, мали на 55% вищий ризик перелому стегна порівняно з тими, хто продовжував застосовувати МГТ (СР 1,55, 95% ДІ 1,36–1,77). За цей час від 18 601 до 91 610 смертей було пов'язано з уникненням приймання естрогену [14].

**Навіть для жінок із високим ризиком РМЗ, включно з мутаціями генів BRCA, немає доказів вищого ризику при МГТ, порівняно з ризиком, який спостерігається при застосуванні МГТ у загальній популяції** [31, 32].

Відтак існує нагальна потреба повернути клінічну допомогу в належне русло, навчити й «озброїти» наступне покоління постачальників медичних послуг навичками для задоволення поточних і майбутніх потреб жінок середнього віку [14].

12. Ortmann, O., Beckermann, M.J., Inwald, E.C., et al. "Peri- and postmenopause—diagnosis and interventions interdisciplinary S3 guideline of the Association of the scientific medical societies in Germany (AWMF 015/062): short version." *Arch Gynecol Obstet* 302.3 (2020): 763–77.
13. de Villiers, T.J., Hall, J.E., Pinkerton, J.V., et al. "Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy." *Maturitas* 91 (2016): 153–5.
14. Tan, D.A., Dayu, A.R.B. "Menopausal hormone therapy: why we should no longer be afraid of the breast cancer risk." *Climacteric* 25.4 (2022): 362–68. DOI: 10.1080/13697137.2022.2035711
15. Neuhouser, M.L., Aragaki, A.K., Prentice, R.L., et al. "Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk: A secondary analysis of the Women's Health Initiative randomized clinical trials." *JAMA Oncology* 1.5 (2015): 611–21.
16. World Health Organization. Alcohol is one of the biggest risk factors for breast cancer. Available from: [https://www.who.int/europe/news/item/20-10-2021-alcohol-is-one-of-the-biggest-risk-factors-for-breast-cancer#:~:text=Breast%20cancer%20is%20the%20most,cancer%20cases%20in%20the%20Region.].
17. 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* 371 (2020): m3873. DOI: 10.1136/bmj.m3873
18. Yang, Z., Hu, Y., Zhang, J., et al. "Estradiol therapy and breast cancer risk in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis." *Gynecol Endocrinol* 33.2 (2017): 87–92. DOI: 10.1080/09513590.2016.1248932
19. Abenheim, H.A., Suissa, S., Azoulay, L., et al. "Menopausal Hormone Therapy Formulation and Breast Cancer Risk." *Obstet Gynecol* 139.6 (2022): 1103–10. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004723
20. Manson, J.E., Kaunitz, A.M. "Menopause management – Getting clinical care back on track." *N Engl J Med* 374.9 (2016): 803–6.
21. 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* 324.4 (2020): 369–80. DOI: 10.1001/jama.2020.9482
22. Eisen, A., Lubinski, J., Gronwald, J., et al. "Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers." *J Natl Cancer Inst* 100.19 (2008): 1361–67. DOI: 10.1093/jnci/djn313
23. Magraith, K., Stuckey, B. "Making choice at menopause." *AJGP* 48.7 (2019): 457–62. DOI: 10.31128/AJGP-02-19-4851 □
23. Fournier, A., Fabre, A., Mesrine, S., et al. "Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer." *J Clin Oncol* 26.8 (2008): 1260–8.
24. Cobin, R.H., Goodman, N.F.; AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. "American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on Menopause-2017 Update." *Endocr Pract* 23.7 (2017): 869–80.
25. Stevenson, J.C., Rozenberg, S., Maffei, S., et al. "Progestogens as a component of menopausal hormone therapy: the right molecule makes the difference." *Drugs in Context* 9 (2020): 2020-10-1. DOI: 10.7573/dic.2020-10-1
26. Liu, J.H., Black, D.R., Larkin, L., et al. "Breast effects of oral, combined 17β-estradiol, and progesterone capsules in menopausal women: a randomized controlled trial." *Menopause* 27.12 (2020): 1388–95.
27. Yang, Z., Hu, Y., Zhang, J., et al. "Estradiol therapy and breast cancer risk in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis." *Gynecol Endocrinol* 33.2 (2017): 87–92. DOI: 10.1080/09513590.2016.1248932
28. Abenheim, H.A., Suissa, S., Azoulay, L., et al. "Menopausal Hormone Therapy Formulation and Breast Cancer Risk." *Obstet Gynecol* 139.6 (2022): 1103–10. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004723
29. Manson, J.E., Kaunitz, A.M. "Menopause management – Getting clinical care back on track." *N Engl J Med* 374.9 (2016): 803–6.
30. 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* 324.4 (2020): 369–80. DOI: 10.1001/jama.2020.9482
31. Eisen, A., Lubinski, J., Gronwald, J., et al. "Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers." *J Natl Cancer Inst* 100.19 (2008): 1361–67. DOI: 10.1093/jnci/djn313
32. Magraith, K., Stuckey, B. "Making choice at menopause." *AJGP* 48.7 (2019): 457–62. DOI: 10.31128/AJGP-02-19-4851 □

## МЕНОПАУЗАЛЬНА ГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ ТА РИЗИК РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У СВІТЛІ НОВИХ ДАНИХ

### Огляд літератури

**О.О. Єфіменко**, к. мед. н., ст. наук. співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ

Менопауза – природний та невідворотний фізіологічний процес згасання репродуктивної функції через зниження функцій яєчників, з яким доводиться стикатися кожній жінці приблизно після 45–60 років. І саме в цей період гормональних змін жіночий організм як ніколи потребує підтримки, адже від неї безпосередньо залежить якість життя сучасної жінки.

Питання про те, чи безпечним є застосування менопаузальної гормональної терапії (МГТ) щодо ризику розвитку раку молочної залози, є багаторічним предметом дослідження, вивчається і обговорюється в медичній літературі протягом останніх понад 20 років. За цей час було проведено кілька різних досліджень, присвячених окресленій проблематиці.

У цьому огляді описано попередні уявлення разом з останніми дослідженнями з вивчення, зокрема, естрадіолу та натурального мікронізованого прогестерону в схемах МГТ. Сукупність доказів свідчить, що саме чинники способу життя, які можна змінити (як-от ожиріння і вживання алкоголю), а не комбінована МГТ, є реальними ризиками раку молочної залози; комбінована МГТ, що містить естрадіол і мікронізований прогестерон, не асоціюється з підвищеним ризиком раку молочної залози; при використанні МГТ мікронізований прогестерон може бути безпечнішим прогестагеном.

Також у статті обговорюється клінічне значення отриманих результатів.

**Ключові слова:** менопаузальна гормональна терапія, естрадіол, мікронізований прогестерон, ризик раку молочної залози.

## MENOPAUSEAL HORMONAL THERAPY AND THE RISK OF BREAST CANCER IN THE LIGHT OF NEW DATA

### Literature review

**O.O. Yefimenko**, PhD, senior researcher at the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Department of Reproductive Health of State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine", Kyiv

Menopause is a natural and inevitable physiological process of the decline of reproductive function due to a decrease in ovarian function, which every woman has to face after about 45–60 years. During this period of hormonal changes the female body needs support more than ever, because the quality of life of a modern woman directly depends on it.

The question of the menopausal hormone therapy (MHT) safety in relation to the risk of breast cancer is a perennial subject of research, studied and debated in the medical literature for more than 20 years. During this time, several different studies on this issue were conducted.

In this review we describe previous insights along with recent research using estradiol and natural micronized progesterone in MHT regimens. The body of evidence suggests that modifiable lifestyle factors (such as obesity and alcohol consumption) rather than combined MHT are the real breast cancer risks; combined MHT containing estradiol and micronized progesterone was not associated with an increased risk of breast cancer; when prescribing MHT, micronized progesterone may be a safer progestogen.

The clinical significance of the obtained results is also discussed.

**Keywords:** menopausal hormone therapy, estradiol, micronized progesterone, breast cancer risk.