

ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ И РАК: ЗА И ПРОТИВ

**Ю.Г. Паяниди, Т.П. Казубская,
В.Ю. Сельчук, А.Ю. Кашурников,
Д.С. Огай, Т.В. Наседкина**

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН
Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
Отделение онкогинекологии Московского областного онкологического диспансера
Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАМН

В статье выделены группы риска возникновения солитарного и первично-множественного рака органов женской репродуктивной системы и пути его профилактики. Материал представлен на основании наблюдений авторов, а также с учетом опыта международных исследований.

Ключевые слова: полинеоплазия, рак, оральные контрацептивы, профилактические операции.

HORMONAL CONTRACEPTION AND CANCER: PROS AND CONS

**Ju.G. Paianidi, T.P. Kazubskaya,
V.Ju. Selchiuk, A.Ju. Kashurnikov,
D.S. Ogai, T.V. Nasedkina**

Federal State Budgetary Institution — Russian Oncological Scientific Center named after N.N. Blokhin
Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov
The department of Oncogynecology of the State Healthcare Institution — Moscow Regional Oncological Center
Institute of Molecular Biology named after V.A. Engelhardt of the Russian Academy of Medical Sciences

The article highlights the risk groups for the occurrence of solitary and multiple primary cancer of the organs of female reproductive system and the ways of its prevention. The material is presented on the basis of the authors' own observations, as well as with the consideration of international research experience.

Key words: polyneoplasia, cancer, oral contraceptives, preventive (prophylactic) surgery.

Выявление лиц, подверженных риску развития рака, и его ранняя диагностика — одно из перспективных направлений онкологии. Наиболее эффективным подходом к решению этих вопросов считается выявление наследственных форм злокачественных заболеваний, которые развиваются в большинстве случаев из-за наличия мутаций в генах-супрессорах опухоли. С этих позиций чрезвычайно интересно использование моделей первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗН). За последнее десятилетие изучение феномена первичной множественности опухолей приобретает все большую актуальность, что связано с неуклонным ростом числа больных с этим синдромом.

В России показатель заболеваемости первично-множественными злокачественными новообразованиями (ПМЗН) на 2005 г. составил 8.3, а на 2010г. — 11.2 на 100 000 населения [3].

Под первичной множественностью опухолей понимают независимое возникновение и развитие у одного больного двух или более новообразований. При этом пораженными могут быть не только разные органы различных систем, но и парные, а также мультицентрически один орган. В структуре полинеоплазии преобладает сочетание двух опухолей (85–92%). Случаи тройной локализации встречаются в 5–8% наблюдений. Наличие у одного больного четырех, пяти, шести и более опухолей встречается редко [2].

В классификации множественных опухолей имеет значение время их возникновения. К синхронным опухолям относят случаи первично-множественных злокачественных новообразований, которые выявляются одновременно или в сроке до шести месяцев от манифестации первой опухоли. Вторые и последующие опухоли, выявленные более

чем через шесть месяцев от предыдущей, относят к метакронным ПМЗН. У больных, имеющих три и более опухолей, наряду с синхронным и метакронным выявлением новообразований наблюдаются случаи сочетанного выявления опухолей во временном промежутке: синхронно-метакронные или метакронно-синхронные.

Однако интерес к опухолям, синхронно и/или метакронно развивающимся у одного человека, возрастает не только в связи с увеличением их частоты. При изучении этого вопроса возникает целый ряд неясных противоречивых фактов, познание которых станет решающим для формирования групп риска возникновения как единственных, так и множественных новообразований, их ранней диагностики, при подборе современной тактики лечения и профилактики.

Особое внимание уделяют изучению ПМЗН органов женской репродуктивной системы. Считается, что большинство из них — гормонозависимые опухоли, более того, отдельно был выделен синдром гормонозависимых аденокарцином в составе полинеоплазии [2].

И все же по имеющимся наблюдениям ПМЗН могут быть одним из проявлений различных наследственных синдромов [2]. Около 2% больных ПМЗН имеют родственников с полинеоплазией. И поэтому риск развития полинеоплазии выше для лиц из наследственно отягощенных семей.

Из 2318 родственников первой степени родства больных ПМЗН полинеоплазия была выявлена в 19(0,8%) наблюдениях, что значительно превышает популяционную частоту г. Москвы и Московской области (0,008%) и свидетельствует о роли генетических факторов в их развитии.

Самая частая разновидность семейных опухолевых заболеваний у женщин — наследственный рак молочной железы (РМЖ). Его «вклад» в общую встречаемость РМЖ составляет примерно 5–10% [1]. «Классические» разновидности наследственного РМЖ ассоциированы также с высоким риском развития рака яичников (РЯ), поэтому в литературе обычно используется термин «синдром РМЖ/РЯ» (breast-ovarian cancer syndrome). Доля наследственного РМЖ/РЯ в общей заболеваемости новообразованиями яичников еще более заметна. Считается, что как минимум 10–15% случаев РЯ можно объяснить присутствием генетического фактора [1].

Таким образом, выявленные в нашем исследовании случаи ПМЗН можно считать наследственно обусловленными, так как вероятность случайного накопления аналогичных поражений в семь-

ях при такой низкой популяционной частоте чрезвычайно мала.

Однако для более полного понимания общебиологических закономерностей проявления ПМЗН необходимо изучить не только семейные, но и клинические ассоциации различных форм опухолей.

За последние 20 лет в ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН первично-множественные злокачественные новообразования органов женской репродуктивной системы были выявлены у 635 больных. При этом злокачественные новообразования яичников чаще всего сочетались с опухолями молочной железы — в 102 (38,63%) наблюдениях, тела матки — в 79 (30,0%) наблюдениях и толстой кишки — в 27 (10,09%) наблюдениях.

Таким образом, было установлено, что в подавляющем большинстве случаев при полинеоплазии у женщин отмечается совместное проявление таких форм опухолей, как злокачественные новообразования яичников, тела матки, молочной железы и толстой кишки. Из всех семей больных ПМЗН однотипные локализации выявлены в 20% наблюдений. Подобная тенденция поражения этих органов установлена и при анализе локализации злокачественных опухолей среди родственников в этих семьях.

Аналогичные данные были получены при изучении обширной группы женщин (525 527 наблюдений) с первично-множественным раком молочной железы, который был идентифицирован в 13 популяционных регистрах Европы, Канады, Австралии и Сингапуре [14]. При этом вторая опухоль чаще всего локализовалась в толстой кишке, эндометрии, шейке матки и яичниках. При раке толстой кишки наиболее частой локализацией второй первичной опухоли были другие отделы толстой кишки, молочная железа и эндометрий. Сходные данные, полученные в различных популяциях, свидетельствуют о непредвзятости этих результатов. Все вышесказанное стало предпосылкой для выявления возможных генетических связей аналогичных опухолей у членов семей больных ПМЗН.

Однако наиболее объективную информацию для формирования групп повышенного риска развития злокачественных новообразований дает ДНК-диагностика. Одним из значительных достижений молекулярно-генетических исследований стало открытие генов *BRCA1* и *BRCA2*, выявление мутаций которых на сегодняшний день стало уже рутинным.

В нашем исследовании, которое проводилось на базе Института молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта РАМН, при использовании технологии биочипов определялась частота встречаемости

восьми мутаций в генах *BRCA1/2* и *CHEK2* (185delAG, 300T>G, 4153delA, 4158A>G и 5382insC в гене *BRCA1*, 695insT и 6174delT в гене *BRCA2*, варианта 1100delC в гене *CHEK2*), у 520 женщин, находившихся на лечении в ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

По количеству первичных опухолей были выделены четыре группы:

- больные с диагнозом спорадический РЯ (n=79);
- больные с диагнозом ПМЖ с поражением яичников (n=26);
- неотобранная в соответствии с семейным анамнезом выборка больных РМЖ (n=410);
- в самую малочисленную группу вошли пятеро больных ПМЖ обеих молочных желез.

У пациенток с диагнозом «спорадический РЯ» обнаружено восемь случаев мутаций (10,13%) в гене *BRCA1*, из них один случай с мутацией 185delAG (1,47%) и семь с мутацией 5382insC (8,66%). При этом средний возраст больных РЯ, не являющихся носителями мутаций, составил 61,2±10,9 лет, а средний возраст пациенток — носителей мутаций значительно ниже и составил 52,5±10,1 лет (p<0,01).

В группе больных ПМЖ с поражением яичников найдено 18 случаев мутаций в гене *BRCA1* (54,55%), из них два случая с мутацией 185delAG (6,06%), пять случаев с мутацией 300T>G (15,15%), два — с мутацией 4153delA (6,06%) и девять случаев с мутацией 5382insC (27,28%). Средний возраст пациенток, у которых мутации не выявлены, составил 57,6±13,7 лет. При сравнении с группой больных полинеоплазиями, являющимися носителями мутаций (их средний возраст составил 43,0±5,8 лет), были получены статистически достоверные различия (p<0,01). (Табл. 1.)

Таким образом, наши исследования показали, что частота мутаций в группе больных ПМЖ с пора-

жением яичников существенно выше по сравнению с таковыми в группе больных спорадическим РЯ. Это позволяет сделать вывод, что мутации в гене *BRCA1* увеличивают риск развития ПМЖ.

В неотобранной в соответствии с семейным анамнезом выборке (410 больных РМЖ), протестированной на РМЖ-биочипе, частота четырех исследуемых мутаций *BRCA1* (популяционная) составила 5,1% (21 из 410), что согласуется с данными литературы [1] и отражает низкую популяционную частоту мутаций генов *BRCA1*.

Мутации *BRCA2* — 695 insC и 6174delT — выявлены у двух пациенток, страдающих РМЖ, из неотобранной выборки, что составило 0,5%. Эти данные не противоречат популяционным частотам мутаций гена *BRCA2* в европейских странах [1]. На сегодняшний день это самая большая выборка в России и странах СНГ как генотипированных пациентов, страдающих РМЖ, так и групп-носителей мутаций генов *BRCA1/2*.

С учетом полученных результатов по скринингу мутаций гена *BRCA1*, применяя различные методы ДНК-диагностики, мы подтвердили, что наибольшая частота наследственного РМЖ в российской популяции ассоциирована с мутацией 5382insC 20 экзона гена *BRCA1* [1]. (Табл. 2.)

При диагностике наследственных мутаций в генах *BRCA1/2*, из пяти больных ПМЖ молочных желез только у одной обнаружена мутация — 6174delT в гене *BRCA2*. У четырех выявлена мутация 5382insC гена *BRCA1* (три из них имели билатеральный РМЖ, а одна — совместное поражение первичным раком обеих молочных желез и первичным раком легкого).

В изучаемых нами группах мутации 1100delC в гене *CHEK2* обнаружено не было. Можно предположить, что эта мутация не ассоциирована с риском

Таблица 1

Частота мутаций в гене *BRCA1* у больных спорадическим РЯ и ПМЖ с поражением яичников

Ген	Мутация	Диагноз			
		спорадический РЯ		ПМЖ с поражением яичников	
		Число	%	Число	%
BRCA1	185delAG	1	1,47	2	6,06
BRCA1	300T>G	0	0	5	15,15
BRCA1	4153delA	0	0	2	6,06
BRCA1	5382insC	7	8,66	9	27,28
Всего больных, несущих мутацию		8	10,13	18	54,55
Всего обследовано, n		79		26	

развития РЯ, однако для подтверждения этого факта необходимы дальнейшие исследования. Что касается мутаций в гене *BRCA2*, то это соответствует полученным ранее данным о частоте подобных мутаций при РЯ в других популяциях. В отличие от *BRCA1* мутации гена *BRCA2* могут иметь соматический характер и выявляться на поздних стадиях спорадического РЯ [9].

Анализ генеалогических данных больных ПМЗН позволил установить, что локализация злокачественных опухолей у родственников больных ПМЗН носителей мутаций в гене *BRCA1* зависит от различных вариантов мутаций в пределах гена. В семьях, ассоциированных с мутацией 5382insC, накапливались неоплазии органов женской репродуктивной системы, предстательной железы и меланомы кожи; при наличии мутации 300T>G — рак толстой кишки и рак желудка; при наличии мутаций 4153delA и 185delAG — рак той же самой анатомической локализации и/или РМЖ.

На основании проведенного исследования можно сделать очень важный с точки зрения онкологаклинициста вывод: роль как наследственных, так и спорадических мутаций в этиопатогенезе и прогнозе интересующих нас заболеваний чрезвычайно высока. Своевременная идентификация этих генетических нарушений позволяет разрабатывать наиболее эффективную стратегию для лечения уже протекающего заболевания и осуществлять профилактику других злокачественных новообразований. На сегодняшний день уже известны следующие меры профилактики спорадического РЯ и у носителей мутаций генов *BRCA1/2* [7, 11]:

- прием оральных контрацептивов (ОК). При этом снижается заболеваемость РЯ в общей популяции;
- прием нестероидных противовоспалительных препаратов — также способствует снижению риска развития злокачественных новообразований яичников до 60% наблюдений;
- перевязка маточных труб (ПМТ) или удаление дистального отдела трубы — снижает риск развития заболевания у носителей мутаций генов *BRCA* в 61% наблюдений (возможно, этот путь профилактики можно объяснить, опираясь на одну из гипотез этиопатогенеза серозного рака яичников из эпителия фимбриального отдела маточных труб);
- ПМТ и прием ОК — уменьшают риск развития заболевания в 72% наблюдений;
- профилактическая аднексэктомия.

На сегодняшний день профилактическая аднексэктомия является, пожалуй, одним из самых эффективных (снижает риск развития РЯ до 87% наблюдений) и вместе с тем вызывающих много споров методом профилактики РЯ. Естественно, возникает вопрос: когда же ее лучше выполнять?

Известно, что средний возраст заболевания спорадическим РЯ составляет 63 года. РЯ при мутации генов *BRCA1* может проявляться значительно раньше:

- в 17% наблюдений — до 40 лет;
- в 33% — до 50 лет;
- средний возраст — 54 года.

Таким образом, аднексэктомии рекомендуется производить сразу же после выполнения женщиной детородной функции, предпочтительно до 40 лет. При этом значительно снижается и риск развития РМЖ.

Таблица 2

Частота мутаций генов *BRCA1/2* в неотобранной выборке больных РМЖ и больных ПМЗН обеих молочных желез

Ген	Экзон	Мутация	Носители мутаций в неотобранной выборке	ПМЗН обеих молочных желез
BRCA1	2	185delAG	2 (0,5%)	—
BRCA1	5	C61G	3 (0,73%)	—
BRCA1	11	4154delA	3 (0,73%)	—
BRCA1	20	5382insC	16 (3,9%)	4 (80%)
BRCA2	5	695insT	1 (0,24%)	—
BRCA2	11	6174delT Founder-mutation	1 (0,24%)	1 (20%)
Всего больных, несущих мутации			26 (5,6%)	5 (100%)
Всего обследовано, n			410	5

Мировой опыт наглядно показывает, что профилактические мероприятия у практически здоровых носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* позволили значительно снизить заболеваемость РЯ, которая не превышает 3% в этих группах [11]. Вместе с тем в России вопрос о профилактических операциях представляется особенно болезненным, при этом обсуждение этой проблемы вызывает негативное отношение не только у обывателей, но и у медицинского сообщества. Очевидно, что позиция отечественных специалистов в отношении профилактических операций нуждается в дальнейших дискуссиях и должна быть пересмотрена [1].

Учитывая вышесказанное, на данном этапе формирования общественного сознания нам кажется целесообразным рассмотреть все «за» и «против» другого эффективного метода профилактики рака органов репродуктивной системы, особенно у женщин, не реализовавших свою детородную функцию, — приема оральных контрацептивов.

Ориентируясь на результаты проведенных международных исследований, отметим, что применение ОК снижает риск развития злокачественных опухолей в целом на 12%, а кумулятивный риск гинекологических раков — на 29% [9].

По оценке ряда исследователей, использование ОК в развитых странах в 13% наблюдений предотвратило развитие РЯ у женщин до 75 лет, что эквивалентно предотвращению 100 000 смертей за последние 50 лет. Кроме того, применение ОК привело в 46% наблюдений к снижению риска развития РЯ в целом [5].

Проведенный мета-анализ 45 исследований из 21 страны показал зависимость относительного риска развития РЯ от приема ОК: относительный риск снижался на 20% каждые пять лет применения, а протективный эффект сохранялся в течение 15 лет после прекращения приема ОК [5].

Однако эффект от приема ОК у носительниц мутаций генов *BRCA1/2* — вопрос спорный. С одной стороны, ОК у носительниц снижают риск развития РЯ (при приеме ОК до трех лет риск снижается на 20%, при приеме более шести лет — на 60%) [15], а на каждые дополнительные 10 лет использования ОК отмечается снижение риска еще на 36% [10]. С другой стороны, до сих пор остается неясным вопрос: возрастает ли риск развития РМЖ у женщин — носительниц мутаций *BRCA1/2* в зависимости от использования ОК?

Современные исследования показали, что корреляции между отягощенной наследственностью и РМЖ при использовании ОК выявлено не было. Была выдвинута гипотеза, согласно которой использование ОК лишь до 1976 г. повышало риск разви-

тия РМЖ у женщин с семейным анамнезом, и не удалось выявить такой связи при использовании современных низкодозированных ОК в настоящее время [9].

Аналогичные результаты были получены при популяционном контролируемом исследовании, проведенном Marchbanks P.A., McDonald J.A. с соавт. в 2002 г., включавшем 4 575 больных РМЖ и 4 682 здоровых женщин от 35 до 64 лет [12].

Более того, не было выявлено явной связи между длительностью применения ОК современных комбинаций и РМЖ у носительниц мутаций *BRCA1/2*, существовавшие до 1975 [10].

И тем не менее, несмотря на все приведенные выше доказательства, вопрос о возрастающем риске развития РМЖ у носительниц мутаций *BRCA1/2* остается открытым. Согласно рекомендациям NCI, при решении вопроса о целесообразности применения ОК с профилактической целью у носительниц мутаций необходимо взвесить степень риска развития того или иного заболевания (РЯ или РМЖ) для каждой семьи отдельно. Если все же в семье преобладает накопление РМЖ, то от назначения ОК следует воздержаться [11]. Существует мнение, согласно которому при длительном применении ОК (более четырех лет) до первых родов значительно возрастает риск развития РМЖ у носительниц мутаций *BRCA1/2* [17]. Вместе с тем не следует забывать, что одним из основных факторов риска возникновения РМЖ считают поздний возраст первых родов — старше 20 лет [16].

Риск развития новообразований значительно повышается и при наличии врожденных дефектов системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair), исправляющей главным образом ошибки репликации ДНК и неточности репарации двуниевых разрывов. В результате таких ошибок и потери комплементарности нитей ДНК возникают петли, которые распознаются комплексами белков *MSH2/MSH6* или *MSH2/MSH3* (они отличаются по способности узнавать разные типы петель, образующихся при замене оснований, инсерциях и делециях). Эти комплексы рекрутируют к местам с нарушенной структурой ДНК комплексы белков *MLH1/PMS2* или *MLH1/MLH3*, которые, в свою очередь, привлекают экзо- и эндонуклеазы, осуществляющие эксцизию аномального фрагмента ДНК, а также факторы репликации (PCNA, ДНК-полимеразы), обеспечивающие застройку бреши и восстановление нормальной структуры ДНК.

Врожденные гетерозиготные мутации по меньшей мере четырех генов *MSH2*, *MLH1*, *MSH6* и *PMS2* из компонентов этой системы вызывают синдром

Линча. Главная особенность этого синдрома — развитие в молодом возрасте опухолей толстой кишки (так называемый наследственный неполипозный колоректальный рак) и/или злокачественных опухолей эндометрия и яичников. При мутации хотя бы одного из генов системы репарации (*MSH2*, *MLH1*, *MSH3* или *PMS2*) риск развития в течение жизни РТК у женщин составляет около 85%, рак эндометрия (РЭ) — около 30% и РЯ — около 10% [11].

Выявление подобных мутаций у больных используется для оценки риска развития рака указанных локализаций у их ближайших родственников, что позволяет подтвердить генетический диагноз и идентифицировать носителей мутаций. Подтверждает эти слова родословная больной Н. [III (3)], представленная на рис. 1.

У женщины в 32-летнем возрасте был обнаружен рак поперечно-ободочной кишки, а в 40 лет — синхронный РЭ и рак сигмовидной кишки. Ее отец [II (4)] в 49 лет был оперирован по поводу синхронного рака поперечно-ободочной и слепой кишки, у сестры отца [II (3)] в 57 лет обнаружен РМЖ. При ДНК-тестировании в лаборатории ДНК-диагностики Медико-генетического научного центра РАМН была выявлена мутация в первом экзоне гена *MLH1-67delG* у пробанда и ее 23-летней дочери [IV (4)], которая была включена в группу риска.

По нашим данным, у 17% больных РТК были выявлены метастазы в яичниках, а у 25% из них наряду с поражением яичников имели место метастазы в миометрии. С учетом высокой доли поражения метастазами яичников и даже миометрия женщинам, страдающим РТК, особенно при мутации в генах *BRCA1/2* и генах системы репарации, в пре- и менопаузе целесообразно производить симультантную операцию — экстирпацию матки с придатками. Вопрос о большом сальнике решается ситуационно.

Однако стоит ли дожидаться возникновения РТК и/или РЭ в «группе повышенного риска», когда на сегодняшний день существует целый комплекс профилактических мероприятий.

В течение последних двух десятилетий существенно снизилась заболеваемость колоректальным раком у женщин в отличие от мужчин. При этом снижение риска отмечалось преимущественно у женщин, длительно принимавших ОК [6]. Так, использование ОК не менее шести лет приводит к снижению риска развития колоректального рака на 40% [13].

Подобные результаты были получены и по профилактике РЭ. Поскольку РЭ считается следствием митогенного эффекта несбалансированной эстроге-

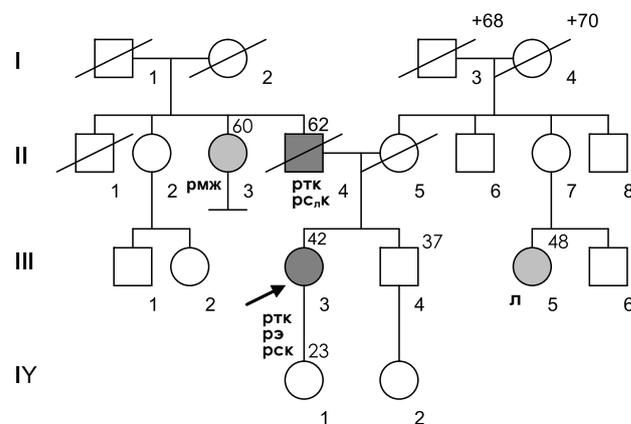
новой стимуляции, то теоретически протективным эффектом обладают все прогестагены [18, 19].

В исследовании RCGP при использовании ОК было выявлено снижение риска развития РЭ в 42% наблюдений [9]. При CASH Study было установлено, что снижение риска развития РЭ до 40% наблюдалось при использовании ОК не менее 12 месяцев. При этом эффект нарастал, достигая 60% к 10 годам непрерывного применения ОК [4].

Заключение. Таким образом, взаимосвязь и взаимообусловленность совместного проявления первых и вторых первичных опухолей при полинеоплазии обусловлена определенными аспектами семейных историй больных, особенно важных для распознавания наследственной предрасположенности к раку. На основании этих данных получены и статистически аргументированы сведения о генетической общности совместного наследования и проявления при ПМЗН таких форм опухолей как рак молочной железы, толстой кишки, яичников и эндометрия, что предполагает сходный генетический механизм канцерогенеза.

Последние данные представляют для клиницистов особый интерес, поскольку если у больного ПМЗН одна из первичных опухолей соответствует указанным выше локализациям, то можно ожидать появления в отдельно взятых семьях аналогичных солитарных опухолей у родственников. И наоборот, при накоплении злокачественных опухолей одностипных локализаций у родственников высока вероятность проявления в семьях первично-множественного поражения.

Следовательно, формирование групп риска по развитию как единственных, так и множественных



РТК — рак толстой кишки, РЭ — рак эндометрия, РСЛК — рак слепой кишки, РМЖ — рак молочной железы, Л — лейкоз, РСК — рак сигмовидной кишки.

Рис. 1. Родословная больной Н. (42 года)

новообразований, а также дальнейшие поиски в области молекулярной генетики необходимы не только для пациентов, но и, прежде всего, для их практически здоровых родственников, у которых

еще не возникла опухолевая патология. Разработка комплекса профилактических мероприятий позволит предотвратить заболевание и/или выявить его на более ранних стадиях процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Имянитов Е.Н.* Наследственный рак молочной железы // Практическая онкология. 2010. Т. 11. № 4. С. 258–266.
2. *Казубская Т.П., Белев Н.Ф., Нефедов М.Д., Паяниди Ю.Г., Сельчук В.Ю.* Клинико-генетический анализ первично множественных злокачественных новообразований // Российский онкологический журнал. 2007 г. № 2. С. 4–9.
3. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2010 г. / Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011; 19: Приложение 1.
4. Cancer and Steroid Hormone (CASH) Study. JAMA. 1987. 257: 796–800.
5. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. Lancet 2008; 371: 303–314.
6. *Franceschi S., Carlo La Vecchia.* Oral Contraceptives and Colorectal Tumors. A Review of Epidemiologic Studies. Contraception. 1998. 58: 335–343.
7. *Gadducci A., Cosio S., Gargini A., Genazzani A.R.* Review Sex-steroid hormones, gonadotropin and ovarian carcinogenesis: a review of epidemiological and experimental data. Gynecol Endocrinol. 2004. (4): 216–28. Review.
8. *Grabrick D.M., Hartmann L.C., Cerhan J.R., et al.* JAMA 2000. 284: 1791–1798.
9. *Hannaford P.C., Selvaraj S., Elliott A.M. et al.* Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioners oral contraception study. BMJ 2007; 335: 651.
10. *Iodice S., Barile M., Rotmensz N. et al.* Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: A meta-analysis // European Journal of cancer. 2010. 46. P. 2275–2284.
11. *Lippman S.M., Hawk E.T.* Cancer prevention: from 1727 to Milestones of the past 100 years. Cancer Res. 2009; 69(13): 5269–84.
12. *Marchbanks P.A., McDonald J.A. et al.* New Engl. J. Med. 2002. 346: 2025–2032.
13. *Martinez M.E., Grodstein F., Giovannucci E., et al.* A prospective study of reproductive factors, oral contraceptive use, and risk of colorectal cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1997. 6:1–5.
14. *Merlo A., Herman J.G., Mao L. et al.* CpG island methylation is associated with transcriptional silencing of the tumor suppressor p16/CDK2/MTS1 in human cancers // Nat. Med. 1995, V.1. P. 686–692.
15. *Narod S.A. et al.* N Engl J Med. 1998. 339: 424–428.
16. *Papp J., Raicevic L., Milasin J. et al.* Germline mutation analysis of BRCA1 and BRSA2 genes in Yugoslav breast/ovarian cancer families. Oncol Rep. 1999. (6): 1435–8.
17. *Ursin G., Henderson B.C., Haile R.W., et al.* Cancer Res 1997. 57: 3678–3681.
18. *Vessey M. & Painter R.* Oral contraceptive use and cancer: findings in a large cohort 1968–2004. Br. J. Cancer. 2006; 95: 385–389.
19. *Wiedepass E., Adani H., Baron J.A. et al.* Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). Cancer Causes Control. 1999. 10: 277–284.