

Обзоры литературы

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021



Клюкина Л.А., Соснова Е.А., Ищенко А.А.

КОНТРАЦЕПТИВНЫЙ АНАМНЕЗ И РИСКИ ОНКОПАТОЛОГИИ ЖЕНСКИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ОРГАНОВ: РЕАЛИИ СЕГОДНЯШНЕГО ДНЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Клюкина Лидия Александровна, аспирантка каф. акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, 119991, г. Москва; e-mail: lidiaklyukina@mail.ru

В современных условиях всё больше женщин прибегают к помощи препаратов гормональной контрацепции, и их число постоянно увеличивается, однако системных исследований о возможной роли гормональных контрацептивов как самостоятельных триггеров или кофакторов развития онкологических заболеваний органов системы репродукции в настоящее время очень мало, что не позволяет сделать объективные выводы. В данной работе проведён анализ мировых данных о рисках и частоте выявляемой онкопатологии репродуктивных органов с учётом контрацептивного анамнеза женщин.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы (КОК); рак молочной железы; рак шейки матки; рак эндометрия; рак яичников.

Для цитирования: Клюкина Л.А., Соснова Е.А., Ищенко А.А. Контрацептивный анамнез и риски онкопатологии женских репродуктивных органов: реалии сегодняшнего дня (обзор литературы) // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2021. Т. 8. № 1. С. 4–11. doi: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2021-8-1-4-11>

Клюкина Л.А., Соснова Е.А., Ищенко А.А.

CONTRACEPTIVE HISTORY AND RISK OF CANCER OF THE FEMALE REPRODUCTIVE ORGANS: THE REALITIES OF TODAY (LITERATURE REVIEW)

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

In modern conditions, an increasing number of women resort to the use of hormonal contraception drugs, and their number is constantly increasing, but systematic studies on the possible role of hormonal contraceptives as independent triggers or cofactors of the development of oncological diseases of the reproductive system are currently few, which does not allow us to draw objective conclusions. In this paper, we analyzed global data on the risks and frequency of detected oncopathology of the reproductive organs, taking into account the contraceptive history of women.

Keywords: combined oral contraceptives (COC); breast cancer; cervical cancer; endometrial cancer; ovarian cancer.

For citation: Klyukina LA, Sosnova EA, Ishchenko AA. Contraceptive history and risk of cancer of the female reproductive organs: the realities of today (literature review). *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2021;8(1):4-11. (In Russ). doi: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2021-8-1-4-11>

For correspondence: Lidiya A. Klyukina, post-graduate student of the Department of obstetrics and gynecology No. 1 of the N.V. Sklifosovsky Institute of clinical medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: lidiaklyukina@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Sosnova E.A., <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>

Ishchenko A.A., <https://orcid.org/0000-0001-6673-3934>

Received 13.12.2020

Accepted 29.12.2020

Проблема злокачественных новообразований (ЗНО) органов репродуктивной системы женщин по-прежнему остаётся в центре внимания во всем мире, что связано с ежегодным увеличением распространённости онкологических заболеваний, а также высокой смертностью от них. По данным глобального ресурса эпидемиологии рака GLOBOCAN Международного

агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer – IARC) в 2018 г. в мире зарегистрировано 2 088 849 новых случаев рака молочной железы (РМЖ), 569 847 новых случаев рака шейки матки (РШМ), 382 069 – рака тела матки (РТМ), а также 295 414 – рака яичников (РЯ). В то же время в современном мире сотни миллионов женщин прибегают

к помощи гормональных препаратов, и их число неуклонно увеличивается, однако вопрос взаимосвязи приёма препаратов половых стероидов и частоты злокачественных новообразований женской репродуктивной системы сегодня остаётся дискуссионным. Количество исследований, отражающих данную проблему, немногочисленно, а мнения учёных о возможной взаимосвязи влияния гормональных препаратов на частоту онкопатологии репродуктивных органов диаметрально противоположны. В связи с этим большой интерес представляет анализ мировых данных по частоте выявляемой онкопатологии репродуктивных органов с учётом контрацептивного анамнеза женщин. С этой целью в данной работе проведена систематизация актуальных данных о рисках и частоте онкологии репродуктивных органов у женщин, принимающих препараты гормональной контрацепции, так как высокая онконастороженность является одной из наиболее важных причин отказа от их приёма или его ограничения.

Гормональные контрацептивы и рак молочной железы

Рак молочной железы продолжает оставаться ведущей онкологической патологией у женского населения в России, составляя 20,9% от всех злокачественных новообразований у женщин [1]. Ещё в 1975 г. E. Fasal и соавт. предположили, что увеличение риска развития РМЖ может быть связано с приёмом гормональных контрацептивов (ГК), а результаты исследования авторов подтвердили предположение – относительный риск (ОР) развития рака молочной железы среди женщин, принимающих гормональные контрацептивы, может составлять 1,1, а также достигать 1,9 и 2,5 и зависит от продолжительности приёма препаратов [2]. В настоящее время современные данные по всему миру достаточно противоречивы. Рост заболеваемости РМЖ зафиксирован одновременно с увеличением числа женщин, использующих контрацептивные препараты, это объясняли тем, что женщины, начавшие приём комбинированных оральных контрацептивов (КОК), находились под более пристальным вниманием со стороны специалистов, что, соответственно, приводило к более частому выявлению РМЖ уже на ранних стадиях [3]. Согласно результатам проспективного когортного исследования, проведённого в Дании, относительный риск развития РМЖ при приёме гормональных контрацептивов составил 1,20 (95% ДИ (доверительный интервал) 1,14–1,26) [4]. Данный риск увеличивался с 1,09 (95% ДИ 0,96–1,23) при использовании гормональных контрацептивов менее 1 года до 1,38 (95% ДИ 1,26–1,51) при их использовании более 10 лет ($p = 0,002$). При сравнении ОР РМЖ при приёме трёхфазных или монофазных препаратов, содержащих левоноргестрел (ЛНГ), исследователи получили схожие показатели: 1,21 (95% ДИ 1,04–1,41) и 1,45 (95%

ДИ 1,26–1,67) соответственно [4]. Таким образом, согласно данному исследованию, ОР развития РМЖ, в общем, увеличивается на 20% при использовании гормональных контрацептивов любого типа, а при длительном приёме (от 10 лет) этот показатель возрастает до 38%. После прекращения приёма гормональных препаратов риск развития РМЖ остаётся высоким ещё на протяжении 5 лет.

Применение внутриматочной системы (ВМС) с ЛНГ также может приводить к увеличению риска развития РМЖ [5], по результатам проспективного когортного исследования L.S. Morch и др. (2017), в данной группе женщин ОР РМЖ составил 1,45; 95% ДИ 1,26–1,67 [4]. По данным S.K. Vardawel и др., риск развития РМЖ возрастает при приёме гормональных контрацептивов вне зависимости от их состава, комбинированные ли это оральные контрацептивы или чистые прогестагены [6].

Не менее важным остаётся и исследование факторов риска развития РМЖ у женщин, принимающих КОК. Известно, что одним из основных факторов повышения риска развития РМЖ является носительство мутации гена *BRCA1* или *BRCA2*. Анализ риска развития РМЖ среди *BRCA*-носительниц на сегодня не показывает однозначных результатов. По данным крупного когортного исследования R.M. Brohet и др., включавшего 1593 носительницы *BRCA*, риск развития РМЖ составил 1,47 и увеличивался при длительном использовании КОК (более 5 лет): *BRCA1* – 1,51 и *BRCA2* – 2,27 [7]. Согласно результатам 23 исследований, среди женщин, когда-либо принимавших КОК, отмечается незначительное повышение риска развития РМЖ (ОР 1,08; 95% ДИ 1,00–1,17), особенно у носителей мутации *BRCA* (ОР 1,21; ДИ 0,93–1,58) [8]. R.L. Milne и др. установили, что риск РМЖ был несколько выше при длительном использовании КОК среди носительниц *BRCA2* (1,34), в отличие от носительниц *BRCA1* (отношение шансов (ОШ) 0,22) [9].

В ходе исследования R.W. Haile и др. получили следующие результаты: для носительниц *BRCA1* не выявлено связи с развитием РМЖ (для женщин, имеющих в анамнезе использование гормональных контрацептивов, показатель риска составил 0,77 и 0,63 для лиц, использовавших КОК на момент исследования); для носительниц *BRCA2* риск РМЖ повышался (для женщин, имеющих в анамнезе использование гормональных контрацептивов, показатель риска составил 1,62) [10]. Оценка длительного приёма КОК (более 5 лет) показала усугубление риска развития РМЖ для *BRCA2*-носительниц (2,06) по сравнению с *BRCA1*-носительницами (0,80) [10]. Однако в литературе имеются данные о том, что ассоциации между использованием ранее КОК и раком молочной железы у женщин, являющихся носительницами мутаций *BRCA1* или *BRCA2*, подобны тем, которые характерны для общей популяции женщин, принимающих КОК [11].

Таким образом, основываясь на проанализированных данных, можно заключить:

- риск развития РМЖ увеличивается при приёме КОК;
- нет корреляции между риском развития РМЖ и типом, дозой и длительностью приёма препарата;
- нет увеличения риска при использовании чистых гестагенов;
- риск РМЖ остаётся по-прежнему высоким в течение 5 лет после отмены КОК;
- данные о риске РМЖ при наличии мутаций гена *BRCA1/2* при приёме КОК неоднозначны.

Гормональные контрацептивы и цервикальный канцерогенез

Согласно статистическим данным РФ в 2018 г. в структуре онкологических заболеваний женщин доля ЗНО половых органов составила 17,4%, среди них зарегистрировано более 17,7 тыс. случаев (5,3%) ЗНО шейки матки [1]. Важно отметить, что в возрастной категории женщин до 40 лет удельный вес РШМ составил 23% [1]. Существенна и роль РШМ как причины смерти женщин моложе 30 лет (7,1%) [1]. Факт сохранения высокой заболеваемости РШМ и неблагоприятная тенденция к его «омоложению» свидетельствуют об актуальности поиска, разработки и внедрения новых подходов к тактике обследования и особенностям ведения женщин, длительно принимающих препараты гормональной контрацепции, с целью ранней диагностики преинвазивных повреждений эпителия (цервикальная интраэпителиальная неоплазия (Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN) или плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (Squamous Intraepithelial Lesion – SIL) и РШМ.

Особое место в вопросе патогенеза РШМ отводится вирусу папилломы человека (ВПЧ) как основному этиологическому фактору цервикального канцерогенеза, ДНК которого обнаруживается в 98,7% всех случаев РШМ [12]. Стойкая персистенция высокоонкогенных ВПЧ 16 и 18 типов обуславливает развитие до 70% инвазивного РШМ и предраковых поражений, из них ВПЧ 16 типа, обладая самым высоким канцерогенным потенциалом, выявляется в 60% всех случаев РШМ [13, 14].

Учитывая ведущую роль ВПЧ-инфекции в генезе РШМ, актуальным является изучение влияния препаратов гормональной контрацепции как на риск инфицирования ВПЧ, так и на особенности онкогенной трансформации уже инфицированных клеток. Возможный механизм ассоциации использования КОК и РШМ заключается в том, что стероидные гормоны, как эстрогены, так и прогестагены, связываются с соответствующими рецепторами шейки матки и меняют течение ВПЧ-инфекции [15]. Под действием половых стероидов происходит усиление экспрессии ВПЧ 16 онкогенов E6 и E7, которые инактивируют супрессор-

ные белки p53 и белок ретинобластомы (pRb), повышая способность вирусной ДНК трансформировать клетки и индуцируя процесс онкогенной трансформации инфицированных клеток [15, 16].

У.А. Уоо и др. изучали механизм действия прогестерона на канцерогенез шейки матки в моделях трансгенных мышей с экспрессией ВПЧ 16 онкогенов E6 и/или E7 и обнаружили, что прогестерон ингибирует канцерогенез шейки матки *in vivo* [17]. По данным R. Samir и др., механизм канцерогенеза шейки матки при использовании КОК может быть спровоцирован сверхпродукцией циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и повышением уровня интерлейкина-10 (ИЛ-10) [18]. Кроме того, при анализе использования контрацептивов, содержащих только прогестагенный компонент, выявлена низкая продукция цитоцератина-10 и ИЛ-10 [18]. Избыточная экспрессия ЦОГ-2 является плохим прогностическим маркером при РШМ, который связан с повышенным риском развития рецидива и метастазирования опухоли [19].

В современных исследованиях в области оценки рисков развития РШМ, как правило, оценивают ассоциацию применения препаратов гормональной контрацепции и наличия ВПЧ-инфекции. В ходе исследования P. Appleby и др. (2007) выявлено, что использование КОК на протяжении 5 лет и более приводит к повышению ОР инвазивного РШМ и *Ca in situ colli uteri* (карциномы *in situ* шейки матки) практически в 2 раза (ОР 1,90; 95% ДИ 1,69–2,13) по сравнению с женщинами, которые никогда не использовали КОК [20]. В работе J.S. Smith и соавт. приём КОК в течение 5 лет и более приводил к выраженному повышению риска развития *Ca in situ colli uteri*, в отличие от инвазивного РШМ (2,1 и 1,4 соответственно) [21]. По оценкам исследователей, при применении КОК в течение 10 лет женщинами в возрасте 20–30 лет происходит увеличение совокупной заболеваемости инвазивным РШМ к 50 годам с 7,3 до 8,3 на 1000 человек в менее развитых странах и с 3,8 до 4,5 на 1000 человек в более развитых странах [20]. Согласно результатам ретроспективного когортного исследования D.L. Looik и др., включившего 702 037 женщин, риск развития РШМ и CIN3 был выше при применении ОК по сравнению с использованием ВМС [22]. По данным метаанализа 28 исследований (Smith J.S. et al., 2003), риск развития РШМ статистически значимо возрастал с увеличением продолжительности приёма КОК и достоверно снижался с увеличением времени после отмены приёма гормональных контрацептивов [21]. Аналогичное снижение риска РШМ после отмены гормональных контрацептивов наблюдали в исследовании P. Appleby и др. [20]. При наличии ВПЧ-инфекции риск РШМ увеличивался через 5 лет приёма КОК с 0,9 до 1,3, а через 10 лет приёма КОК составлял уже 2,5, а в группе ВПЧ-негативных женщин данный риск увеличивался только через 10 лет приёма КОК с 0,9 до 1,3 [21].

Морфологические характеристики РШМ на фоне приёма КОК также различались: риск развития железистого РШМ составил 2,8 через 10 лет приёма КОК и был выше, чем для плоскоклеточного типа (через 10 лет приёма КОК равного 2,0) [21]. В свою очередь, совместное исследование ВОЗ по неоплазии и стероидным контрацептивам показало, что относительный риск развития аденокарциномы шейки матки составляет 1,5 для женщин, которые когда-либо использовали КОК [23]. Вместе с тем по результатам метаанализа 16 исследований случай–контроль, наоборот, не выявлено связи между применением КОК и риском развития РШМ, кроме того, не зафиксировано увеличения риска РШМ у женщин с ВПЧ-инфекцией, принимающих препараты гормональной контрацепции [24].

Анализ опубликованных исследований показал следующее:

- риск развития РШМ увеличивается на фоне применения КОК;
- наличие ВПЧ-инфекции обуславливает более высокие риски развития РШМ при приёме КОК по сравнению с ВПЧ-негативными женщинами;
- приём КОК приводит к выраженному повышению риска развития *Ca in situ colli uteri*;
- риск развития железистого РШМ на фоне приёма КОК выше, чем рака плоскоклеточного типа;
- риск развития РШМ снижается с увеличением времени после прекращения приёма КОК.

Гормональные контрацептивы и рак эндометрия

Несмотря на то что большинство современных исследований демонстрируют снижение риска развития рака эндометрия (РЭ) у пациенток, принимающих препараты гормональной контрацепции, дискуссия об особенностях влияния различных групп контрацептивных препаратов на развитие РЭ активно продолжается и сегодня. Убедительных данных о том, что половые стероиды могут являться самостоятельными триггерами для появления раковых клеток, в настоящее время нет [25]. Предполагается, что эстрогены действуют пролиферативно на уже существующие раковые клетки, в то время как прогестагены оказывают на них антипролиферативное действие [25]. Поскольку гормональные контрацептивы включают прогестагенный компонент, снижение риска РЭ становится вероятным, если прогестаген достаточно эффективен, чтобы противодействовать пролиферации, вызванной эстрогенами [26].

Препараты гормональной контрацепции различных фармакологических групп сегодня рассматривают с позиции онкопротективного действия в отношении РЭ, наряду с высоким паритетом, физической активностью, а также курением [27]. Крупное исследование случай–контроль проведено в Китае в 2006 г.,

оно включало 1204 впервые выявленных случая рака эндометрия и 1212 здоровых женщин из контрольной группы и показало, что риск РЭ при использовании КОК снижался (ОР 0,75; 95% ДИ 0,60–0,93), защитный эффект возрастал с длительностью применения (5 лет и более: ОР 0,50; 95% ДИ 0,30–0,85) [28]. Аналогичные результаты получены исследователями L.S. Cook и др. (2014), J.M. Gierisch и др. (2013) [27, 29]. В большинстве исследований онкопротективный эффект КОК сохранялся более 10–25 лет после прекращения приёма препаратов [28, 30, 31]. Схожие результаты получены в немецком популяционном исследовании случай–контроль, согласно результатам которого для всех пользователей КОК наблюдается снижение риска РЭ, причём данный эффект проявлялся в течение 5 лет использования контрацептивного препарата (ОР 0,63; ДИ 0,47–0,86), прогрессировал по мере увеличения продолжительности приёма, достигая 75% через 10 лет использования контрацептивного препарата [30]. Не выявлено изменения онкопротективного эффекта в зависимости от состава КОК [31]. Однако анализ морфологии опухолей показал, что приём ОК ассоциирован с более сильным снижением риска для развития карцином (ОР 0,69; 95% ДИ 0,66–0,71), чем для сарком (0,83; 0,67–1,04; $p = 0,02$) [32].

Оценка эффективности гестаген-содержащих препаратов в отношении защиты от РЭ является одной из самых важных проблем онкопротективного эффекта гормональных препаратов. Прогестагены обеспечивают остановку клеточного цикла, индуцируют клеточный апоптоз и регулируют экспрессию многочисленных сигнальных путей, которые участвуют в онкогенезе, но как именно эти эффекты связаны с долгосрочным снижением риска развития РЭ, до сих пор не определено [33, 34]. Ряд авторов сообщают о снижении риска РЭ при использовании гестаген-содержащих препаратов, включая ЛНГ-ВМС, но поскольку это зафиксировано лишь небольшим числом исследований, сделать однозначные выводы не представляется возможным, а значит, требуется проведение дальнейших крупных исследований [27, 28, 31].

Анализ имеющихся результатов исследований даёт возможность сделать следующие выводы:

- отмечено снижение риска РЭ около 50% при приёме КОК;
- выраженное снижение риска развития РЭ при длительном приёме КОК;
- снижение риска развития РЭ сохраняется 10–25 лет после отмены приёма КОК;
- КОК оказывают дозозависимое онкопротективное действие по отношению к риску развития РЭ;
- эффективность контрацептивных препаратов в группе женщин высокого риска развития РЭ изучена недостаточно;
- оценка эффективности препаратов гестагенного ряда также недостаточна.

Гормональные контрацептивы и неоплазия яичников

Проблема рака яичников рассматривается как одна из наиболее сложных в современной онкогинекологии. Рак яичников (РЯ) составляет около 4% от заболеваемости онкологией во всем мире и обладает самой высокой летальностью среди онкогинекологических заболеваний. Одной из основных причин плохой эффективности проводимого лечения больных РЯ является их поздняя выявляемость из-за отсутствия скрининговых программ по ранней диагностике, а также долгое бессимптомное течение.

В 2008 г. V. Beral и др. провели анализ результатов 45 эпидемиологических исследований из 21 страны, включивших 23 257 больных РЯ и 87 303 здоровых женщины контрольной группы [35]. В целом 7308 (31%) женщин основной и 32 717 (37%) контрольной группы использовали КОК, в среднем в течение 4,4 и 5,0 года соответственно. Зафиксировано достоверное снижение риска РЯ при использовании КОК, при этом увеличение продолжительности приёма КОК приводило к большему снижению риска РЯ ($p < 0,0001$) [35]. Приём гормональных контрацептивов обеспечивал достаточно долгосрочную защиту яичников, которая сохранялась ещё в течение 30 лет и более после прекращения приёма препаратов [35]. Крупное проспективное исследование (Tsilidis К.К. и др., 2011) подтвердило значительное снижение риска РЯ у женщин, принимающих КОК, причём при увеличении продолжительности применения оральных контрацептивов отмечалось прогрессивное снижение данного риска: применение ОК в течение 10 лет и более приводило к снижению риска РЯ на 45% (ОР 0,55; 95% ДИ 0,41–0,75) [36].

Доза эстрогенного компонента, содержащегося в гормональном контрацептиве, не оказывала значительного влияния на риски РЯ [35, 36].

С точки зрения морфологии, частота муцинозных опухолей (12% от общего числа), по-видимому, практически не зависит от приёма гормональных контрацептивов, но в остальном пропорциональное снижение риска не сильно различается между различными гистологическими вариантами опухолей [35].

Не менее важным остаётся вопрос риска РЯ у женщин, принимающих КОК, в зависимости от факторов риска, модифицируемых и не модифицируемых. В 2018 г. исследователи из Национального института здоровья (штат Мэриленд, США) опубликовали результаты проспективного исследования, которое включало данные о 100 000 женщин, когда-либо принимавших гормональные контрацептивы, с учётом модифицируемых факторов риска (курение, употребление алкоголя, индекс массы тела – ИМТ и физическая активность) [37]. Выявлен 1241 случай рака яичников, 2337 случаев рака эндометрия и 11 114 случаев рака молочной железы. Оказалось, что длительный

приём ОК приводит к уменьшению риска развития РЯ на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ 0,47–0,76; $p < 001$) вне зависимости от модифицируемых факторов риска [37].

Особо пристальное внимание необходимо уделять женщинам, у которых обнаружена мутация гена *BRCA1* или *BRCA2*, так как этот фактор приводит к увеличению риска РЯ соответственно на 56 и 27% [38]. Однако в настоящее время проведено недостаточно исследований для того, чтобы делать однозначные выводы. Анализ серии публикаций, посвящённых взаимосвязи приёма гормональных контрацептивов и риска развития РЯ среди носителей мутации генов *BRCA1/2*, свидетельствует о потенциальном снижении риска развития РЯ в данной группе женщин, причём за каждые дополнительные 10 лет приёма ОК наблюдалось снижение риска РЯ на 36% [39, 40]. В настоящее время аднексэктомия рассматривается как единственная эффективная стратегия снижения риска развития РЯ у носителей мутаций *BRCA1/2* [39]. По данным метаанализа D. Cibula и соавт., исследователи предположили, что КОК можно рассматривать как альтернативную стратегию химиопрофилактики РЯ у носителей мутации гена *BRCA1*, если женщина не рассматривает оперативное лечение в объёме аднексэктомии после 30 лет как допустимую профилактику РЯ [39]. Тем не менее по-прежнему с пристальным вниманием необходимо оценивать все риски развития РМЖ у пациенток с мутациями генов *BRCA1/2* и РЯ, принимающих КОК, так как некоторые исследования показывают повышенные риски РМЖ у данных пациенток (ОР 1,48; 95% ДИ 1,14–1,92) [39].

Проанализированные данные позволяют заключить следующее:

- риск развития РЯ у пациенток, принимающих КОК, снижается;
- установлено выраженное снижение риска развития РЯ при длительном приёме КОК;
- снижение риска развития РЯ сохраняется через 30 лет после отмены приёма КОК;
- КОК оказывают дозозависимое онкопротективное действие по отношению к риску развития РЯ;
- отмечено снижение риска развития пограничных опухолей яичников при приёме КОК;
- риск РЯ при наличии мутаций генов *BRCA1/2* при приёме КОК неоднозначен.

Таким образом, немногочисленные имеющиеся данные свидетельствуют о наличии канцерогенного эффекта гормональных контрацептивов в отношении РМЖ и РШМ и, напротив, онкопротективного эффекта в отношении РЯ и РЭ. Дальнейшее изучение особенностей канцерогенного потенциала гормональных контрацептивов позволит более детально подходить к тактике ведения пациенток, длительно принимающих препараты гормональной контрацепции, что обеспечит снижение рисков и своевременную диагностику онкопатологии женских репродуктивных органов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) // под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М. : МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
2. Fasal E., Paffenbarger R.S.Jr. Oral contraceptives as related to cancer and benign lesions of the breast // *J Natl Cancer Inst.* 1975. Vol. 55. P. 767–773. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/55.4.767>
3. Veljkovic M., Veljkovic S. The risk of breast cervical, endometrial and ovarian cancer in oral contraceptive users // *Med Pregl.* 2010. Vol. 63. N 9–10. P. 657–661. doi: [10.2298/mpns1010657v](https://doi.org/10.2298/mpns1010657v)
4. Morch L.S., Skovlund Ch.W., Hannaford Ph.C., et al. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer // *N Engl J Med.* 2017. Vol. 377. N 23. P. 2228–2229. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700732>
5. White N.D. Hormonal contraception and breast cancer risk // *Am J Lifestyle Medicine.* 2018. Vol. 12. N 3. P. 224–226. doi: <https://doi.org/10.1177/1559827618754833>
6. Bardaweel S.K., Akour A.A., Al-Muhaissen S., et al. Oral contraceptive and breast cancer: do benefits outweigh the risks? A case – control study from Jordan // *BMC Women’s Health.* 2019. Vol. 19. N 1. P. 72. doi: <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0770-x>
7. Brohet R.M., Goldgar D.E., Easton D.F., et al. Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO HEBON, and the IBCCS Collaborating Group // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. P. 3831–3836. doi: <https://doi.org/10.1200/jco.2007.11.1179>
8. Havrilesky L.J., Gierisch J.M., Moorman P.G., et al. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer // *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2013. N 212. P. 1–514.
9. Milne R.L., Knight J.A., John E.M., et al. Oral contraceptive use and risk of early onset breast cancer in carriers and noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005. Vol. 14. P. 350–356. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-04-0376>
10. Haile R.W., Thomas D.C., McGuire V., et al. kConFab Investigators, Ontario Cancer Genetics Network Investigators. BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, oral contraceptive use, and breast cancer before age 50 // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006. Vol. 15. P. 1863–1870. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0258>
11. Moorman P.G., Havrilesky L.J., Gierisch J.M., 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. Vol. 31. N 33. P. 4188–4198. doi: <https://doi.org/10.1200/jco.2013.48.9021>
12. Arbyn M., Tommasino M., Depuydt Ch., Dillner J. Are 20 human papillomavirus types causing cervical cancer? // *J Pathol.* 2014. Vol. 234. N 4. P. 431–435. doi: <https://doi.org/10.1002/path.4424>
13. Rungea A.S., Bernsteina M.E., Lucasa A.N., Tewari K.S. Cervical cancer in Tanzania: A systematic review of current challenges in six domains // *Gynecol Oncol Rep.* 2019. Vol. 29. P. 40–47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gore.2019.05.008>
14. Chiantore M.V., Mangino G., Iuliano M., Capriotti L., Di Bonito P., Fiorucci G., Romeo G. Human papillomavirus and carcinogenesis: novel mechanisms of cell communication involving extracellular vesicles // *Cytokine and Growth Factor Reviews.* 2020. Vol. 51. P. 92–98. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2019.12.009>
15. Roura E., Travier N., Waterboer T., et al. The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort // *PLoS One.* 2016. Vol. 11. N 1. P. e0147029. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147029>
16. Chung S.-H., Wiedmeyer K., Shai A., et al. Requirement for estrogen receptor alpha in a mouse model for human papillomavirus-associated cervical cancer // *Cancer Res.* 2008. Vol. 68. N 23. P. 9928–9934. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-08-2051>
17. Yoo Y.A., Son J., Mehta F.F., DeMayo F.J., Lydon J.P., Chung S.H. Progesterone signaling inhibits cervical carcinogenesis in mice // *Am J Pathol.* 2013. Vol. 183. P. 1679–1687. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.07.026>
18. Samir R., Asplund A., Tot T., et al. Oral contraceptive and progestin-only use correlates to tissue tumor marker expression in women with cervical intraepithelial neoplasia // *Contraception.* 2012. Vol. 85. N 3. P. 288–293. doi: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2011.09.001>
19. Young J.L., Jazaeri A.A., Darus C.J., Modesitt S.C. Cyclooxygenase-2 in cervical neoplasia: a review // *Gynecol Oncol.* 2008. Vol. 109. P. 140–145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.01.008>
20. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P., et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies // *Lancet.* 2007. Vol. 370. P. 1609–1621. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61684-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61684-5)
21. Smith J.S., Green J., Berrington de Gonzalez A., Appleby P., Peto J., Plummer M., et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review // *Lancet (London, Engl).* 2003. Vol. 361. P. 1159–1167. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)12949-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)12949-2)
22. Loopik D.L., IntHout J., Melchers W., et al. Oral contraceptive and intrauterine device use and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade III or worse: a population-based study // *Eur J Cancer.* 2020. Vol. 124. P. 102–109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.10.009>
23. Veljković M., Veljković S. The risk of breast cervical, endometrial and ovarian cancer in oral contraceptive users // *Med Pregl.* 2010. Vol. 63. N 9–10. P. 657–661. doi: <https://doi.org/10.2298/mpns1010657v>
24. Peng Yu., Wang X., Feng H., Yan G. Is oral contraceptive use associated with an increased risk of cervical cancer? An evidence-based meta-analysis // *J Obstet Gynaecol Res.* 2017. Vol. 43. N 5. P. 913–922. doi: <https://doi.org/10.1111/jog.13291>
25. Hecht J.L., Mutter G.L. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis // *J Clin Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 4783–4791. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.7173>
26. Mueck A.O., Seeger H., Ruan X. Oral contraception and risk of endometrial cancer // *Open Access J Contracept.* 2011. Vol. 2. P. 127–136. doi: <https://doi.org/10.2147/OAJC.S17406>
27. Cook L.S., Dong Ya., Round P., et al. Hormone contraception before the first birth and endometrial cancer risk // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014. Vol. 23. N 2. P. 356–361. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-13-0943>
28. Tao M.H., Xu W.H., Zheng W., Zhang Z.-F., Gao Y.-T., Ruan Z.X., et al. Oral contraceptive and IUD use and endometrial cancer: a population-based case–control study in Shanghai, China // *International J Cancer.* 2006. Vol. 119. P. 2142–2147. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.22081>
29. Gierisch J.M., Coeytaux R.R., Urrutia R.P., et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013. Vol. 22. N 11. P. 1931–1943. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-13-0298>
30. Heinemann L.A.J., Lewis M.A., Kuhl-Habich D., Braendle W., Moehner S., Raff T. Use of oral contraceptives and risk of cancer of the uterine corpus or ovary. Two case-control studies // *Geburts Frauenheilk.* 2003. Vol. 63. P. 1018–1026. (In German). doi: <https://doi.org/10.1055/s-2003-42732>
31. Mueck A.O., Seeger H., Rabe Th. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review // *Endocrine-Related Cancer.* 2010. Vol. 17. P. R263–R271. doi: <https://doi.org/10.1677/ERC-10-0076>
32. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16. N 9. P. 1061–1070. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00212-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00212-0)
33. Rodriguez G.C., Rimel B.J., Watkin W., Turbov J.M., Barry C., Du H., et al. Progestin treatment induces apoptosis and modulates transforming growth factor- in the uterine endometrium // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:578–84. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-07-0551>
34. Kim T.H., Lee D.K., Cho S.N., Orvis G.D., Behringer R.R., Lydon J.P., et al. Critical tumor suppressor function mediated by epithelial Mig-6 in endometrial cancer // *Cancer Res.* 2013. Vol. 73. P. 5090–5099. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-13-0241>
35. Beral V., Doll R., Hermon C., Peto R., Reeves G.; 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. Vol. 371. N 9609. P. 303–314. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60167-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60167-1)
36. Tsilidis K.K., Allen N.E., Key T.J., et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition // *Br J Cancer.*

2011. Vol. 105. N 9. P. 1436–1442. doi: <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.371>
37. Michels K.A., Pfeiffer R.M., Brinton L.A., Trabert B. Modification of the associations between duration of oral contraceptive use and ovarian, endometrial, breast, and colorectal cancers // *JAMA Oncol.* 2018. Vol. 4. P. 516–521. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4942>
 38. Diniz P.M., Carvalho J.P., Baracat E.Ch., Carvalho F.M. Fallopian tube origin of supposed ovarian high-grade serous carcinomas // *Clinics.* 2011. Vol. 66. N 1. P. 73–76. doi: <https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000100013>
 39. Cibula D., Zikan M., Dusek L., Majek O. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis // *Expert Review of Anticancer Therapy.* 2011. Vol. 11. N 8. P. 1197–1207. doi: <https://doi.org/10.1586/era.11.38>
 40. Iodice S., Barile M., Rotmensz N., Feroce L., Bonanni B., Radice P., et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: A meta-analysis // *Eur J Cancer.* 2010. Vol. 46. N 12. P. 2275–2284. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.04.018>
- ## REFERENCES
1. Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV, editors. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2019. (In Russ).
 2. Fasal E, Paffenbarger RS Jr. Oral contraceptives as related to cancer and benign lesions of the breast. *J Natl Cancer Inst.* 1975;55:767–773. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/55.4.767>
 3. Veljkovic M, Veljkovic S. The risk of breast cervical, endometrial and ovarian cancer in oral contraceptive users. *Med Pregl.* 2010;63(9–10):657–661. doi: <https://doi.org/10.2298/mpns1010657v>
 4. Morch LS, Skovlund ChW, Hannaford PhC, et al. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(23):2228–2229. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJ-Moa1700732>
 5. White ND. Hormonal contraception and breast cancer risk. *Am J Lifestyle Medicine.* 2018;12(3):224–226. doi: <https://doi.org/10.1177/1559827618754833>
 6. Bardaweel SK, Akour AA, Al-Muhaissen S, et al. Oral contraceptive and breast cancer: do benefits outweigh the risks? A case – control study from Jordan. *BMC Women's Health.* 2019;19(1):72. doi: <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0770-x>
 7. Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. *J Clin Oncol.* 2007;25:3831–3836. doi: <https://doi.org/10.1200/jco.2007.11.1179>
 8. Havrilesky LJ, Gierisch JM, Moorman PG, et al. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2013;212:1–514.
 9. Milne RL, Knight JA, John EM, et al. Oral contraceptive use and risk of early-onset breast cancer in carriers and noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:350–356. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-04-0376>
 10. Haile RW, Thomas DC, McGuire V, et al. kConFab Investigators, Ontario Cancer Genetics Network Investigators. BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, oral contraceptive use, and breast cancer before age 50. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:1863–1870. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0258>
 11. 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):4188–4198. doi: <https://doi.org/10.1200/jco.2013.48.9021>
 12. Arbyn M, Tommasino M, Depuydt Ch, Dillner J. Are 20 human papillomavirus types causing cervical cancer? *J Pathol.* 2014;234(4):431–435. doi: <https://doi.org/10.1002/path.4424>
 13. Rungea AS, Bernsteina ME, Lucasa AN, Tewari KS. Cervical cancer in Tanzania: A systematic review of current challenges in six domains. *Gynecol Oncol Rep.* 2019;29:40–47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gore.2019.05.008>
 14. Chiantore MV, Mangino G, Iuliano M, Capriotti L, Di Bonito P, Fiorucci G, Romeo G. Human papillomavirus and carcinogenesis: novel mechanisms of cell communication involving extracellular vesicles. *Cytokine and Growth Factor Reviews.* 2020;51:92–98. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2019.12.009>
 15. Roura E, Travier N, Waterboer T, et al. The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort. *PLoS One.* 2016;11(1):e0147029. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147029>
 16. Chung S-H, Wiedmeyer K, Shai A, et al. Requirement for estrogen receptor alpha in a mouse model for human papillomavirus-associated cervical cancer. *Cancer Res.* 2008;68(2):9928–9934. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-08-2051>
 17. Yoo YA, Son J, Mehta FF, DeMayo FJ, Lydon JP, Chung SH. Progesterone signaling inhibits cervical carcinogenesis in mice. *Am J Pathol.* 2013;183:1679–1687. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.07.026> PMID: 24012679
 18. Samir R, Asplund A, Tot T, et al. Oral contraceptive and progestin-only use correlates to tissue tumor marker expression in women with cervical intraepithelial neoplasia. *Contraception.* 2012;85(3):288–293. doi: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2011.09.001>
 19. Young JL, Jazaeri AA, Darus CJ, Modesitt SC. Cyclooxygenase-2 in cervical neoplasia: a review. *Gynecol Oncol.* 2008;109:140–145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.01.008>
 20. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet.* 2007;370:1609–1621. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61684-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61684-5)
 21. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet (London, Engl).* 2003;361(9364):1159–1167. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)12949-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)12949-2)
 22. Loopik DL, Int'Hout J, Melchers W, et al. Oral contraceptive and intrauterine device use and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade III or worse: a population-based study. *Eur J Cancer.* 2020;124:102–109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.10.009>
 23. Veljković M, Veljković S. The risk of breast cervical, endometrial and ovarian cancer in oral contraceptive users. *Med Pregl.* 2010;63(9–10):657–661. doi: <https://doi.org/10.2298/mpns1010657v>
 24. Peng Yu, Wang X, Feng H, Yan G. Is oral contraceptive use associated with an increased risk of cervical cancer? An evidence-based meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(5):913–922. doi: <https://doi.org/10.1111/jog.13291>
 25. Hecht JL, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol.* 2006;24:4783–4791. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.7173>
 26. Mueck AO, Seeger H, Ruan X. Oral contraception and risk of endometrial cancer. *Open Access J Contracept.* 2011;2:127–136. doi: <https://doi.org/10.2147/OAJC.S17406>
 27. Cook LS, Dong Ya, Round P, et al. Hormone contraception before the first birth and endometrial cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(2):356–361. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-13-0943>
 28. Tao MH, Xu WH, Zheng W, Zhang Z-F, Gao Y-T, Ruan ZX, et al. Oral contraceptive and IUD use and endometrial cancer: a population-based case-control study in Shanghai, China. *International J Cancer.* 2006;119:2142–2147. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.22081>
 29. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(11):1931–1943. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-13-0298>
 30. Heinemann LAJ, Lewis MA, Kuhl-Habich D, Braendle W, Moehner S, Raff T. Use of oral contraceptives and risk of cancer of the uterine corpus or ovary. Two case-control studies. *Geburts Frauenheilk.* 2003;63:1018–1026. (In German). doi: <https://doi.org/10.1055/s-2003-42732>
 31. Mueck AO, Seeger H, Rabe Th. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocrine-Related Cancer.* 2010;17:R263–R271. doi: <https://doi.org/10.1677/ERC-10-0076>
 32. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):1061–1070. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00212-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00212-0)
 33. Rodriguez GC, Rimel BJ, Watkin W, Turbov JM, Barry C, Du H, et al. Progesterin treatment induces apoptosis and modulates transforming growth factor in the uterine endometrium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:578–584. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-07-0551>
 34. Kim TH, Lee DK, Cho SN, Orvis GD, Behringer RR, Lydon JP, et

Обзоры литературы

- al. Critical tumor suppressor function mediated by epithelial Mig-6 in endometrial cancer. *Cancer Res.* 2013;73:5090–5099. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-13-0241>
35. Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G, 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(9609):303–314. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60167-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60167-1)
36. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer.* 2011;105(9):1436–1442. doi: <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.371>
37. 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;4:516–521. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4942>
38. Diniz PM, Carvalho JP, Baracat ECh, Carvalho FM. Fallopian tube origin of supposed ovarian high-grade serous carcinomas. *Clinics.* 2011;66(1):73–76. doi: <https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000100013>
39. Cibula D, Zikan M, Dusek L, Majek O. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Review of Anticancer Therapy.* 2011;11(8):1197–1207. doi: <https://doi.org/10.1586/era.11.38>
40. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: A meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2010;46(12):2275–2284. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.04.018>

Поступила 13.12.2020
Принята к печати 29.12.2020

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Клюкина Лидия Александровна, аспирантка [Lidiya A. Klyukina, post-graduate student], адрес: 119991, Россия, г. Москва; [address:119991, Moscow, Russian Federation]; e-mail: lidiaklyukina@mail.ru, SPIN-код: 1686-2663

Соснова Елена Алексеевна, д.м.н., профессор [Elena A. Sosnova, MD, PhD, Professor], e-mail: sosnova-elena@inbox.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>, SPIN-код: 6313-9959

Ищенко Антон Анатольевич, к.м.н. [Anton A. Ishchenko, MD, PhD], e-mail: ra2001_2001@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6673-3934>, SPIN-код: 2306-4571