

КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ И РИСКИ РАЗВИТИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ПРОДОЛЖЕНИЕ)¹

**Ю. Г. Паяниди^{1,2,3}, В. Ю. Сельчук², Ю. Э. Доброхотова³, Н. В. Коротких⁴,
Т. М. Кочоян², М. Р. Нариманова³, М. Г. Венедиктова³**

¹ ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

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

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

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

Цель исследования. Провести систематический анализ данных, накопленных в современной литературе, чтобы оценить модифицирующее воздействие комбинированных оральных контрацептивов на канцерогенез шейки и тела матки, печени и толстой кишки.

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

Результаты. Многочисленные международные исследования подтвердили, что прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК) снижает риск развития рака эндометрия и толстой кишки. И этот протективный эффект сохраняется на протяжении более двух десятилетий после отмены препарата. С другой стороны, некоторые исследования сообщают о риске развития рака шейки матки при применении КОК. Однако эксперты ВОЗ утверждают, что преимущества использования КОК перевешивают эти риски. Риск рака шейки матки повышается при применении КОК более 5 лет, и этот повышенный риск снижается после прекращения приема и восстанавливается до уровня тех, которые никогда не применяли, в течение 10 лет. Кроме того, общий риск можно дополнительно снизить с помощью таких методов, как образ жизни и вакцинация против ВПЧ.

Заключение. Необходимо проведение дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: комбинированные контрацептивы, рак тела матки, рак шейки матки, рак печени и колоректальный рак

COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES AND RISKS OF DEVELOPING CANCER. CONTINUATION

**Yu. G. Payanidi^{1,2,3}, V. Yu. Selchyuk³, Yu. E. Dobrokhotova³, N. V. Korotkikh⁴,
T. M. Kochoyan², M. R. Narimanova³, M. G. Venediktova³**

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

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

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

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "N. N. Burdenko Voronezh State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Voronezh

¹ См. Паяниди Ю. Г., Сельчук В. Ю., Доброхотова Ю. Э. [и др.], Комбинированные оральные контрацептивы и риски возникновения онкологических заболеваний: рака молочной железы и рака яичников // Онкогинекология. — 2025. — № 1. — С. 68.

Objective of the study is to carry out a systematic analysis of the data collected in current literature to evaluate the modifying effect of combined oral contraceptives on carcinogenesis of the cervix and uterus, liver and colon.

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

Results. Numerous international studies have confirmed that taking combined oral contraceptives (COCs) reduces the risk of endometrial and colon cancer. And this protective effect lasts for more than two decades after the pills are discontinued. On the other hand, some studies report a risk of cervical cancer when using combined oral contraceptives (COCs). However, World Health Organization (WHO) experts claim that the benefits of using combined oral contraceptives (COCs) outweigh these risks. The risk of cervical cancer grows when combined oral contraceptives (COCs) are used for more than 5 years, and this elevated risk decreases after cessation of use to the point of being no higher than in those patients who never took combined oral contraceptives (COCs), within 10 years. Moreover, the overall risk can be further reduced by making lifestyle changes and human papilloma virus (HPV) vaccination.

Conclusion. Further research is needed in this regard.

Keywords: combined contraceptives, endometrial cancer, cervical cancer, liver cancer and colon cancer

Введение

В предыдущей статье мы затронули тему комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и онкологических рисков. Подробно рассмотрели влияние КОК на риски развития рака молочной железы и яичников. В этой статье исследуем влияние КОК на канцерогенез тела и шейки матки, а также печени и толстой кишки.

Рак шейки матки

Рак шейки матки занимает четвертое место среди наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у женщин и четвертое место среди причин смерти от онкопатологии. Главным, но не единственным фактором риска развития рака шейки матки является вирус папилломы человека (ВПЧ). Другими значимыми факторами являются иммуносупрессия (например, ВИЧ), употребление табака и использование оральных гормональных контрацептивов [1]. В масштабном исследовании, проведенном Международным агентством по изучению рака, используемые комбинированные оральные контрацептивы были признаны канцерогенными для человека прежде всего в связи с их влиянием на заболеваемость раком шейки матки [2]. Существует опасение, что носители ВПЧ могут подвергаться значительному риску развития этого заболевания [3]. Тем не менее скрининг на рак шейки матки не должен быть обязательным условием при планировании стратегий предотвращения беременности [4].

Возрастные особенности заболеваемости РШМ. Заболеваемость увеличивается после 25 лет и достигает пика примерно к 40 годам в странах с высоким уровнем дохода, хотя в странах с низ-

ким уровнем экономического развития она продолжает расти до 55–69 лет. Таким образом, влияние КОК на заболеваемость раком шейки матки в течение жизни может проявиться в более позднем возрасте, когда большинство женщин уже не принимают эти препараты. Долгосрочный риск развития злокачественных новообразований шейки матки, по-видимому, не увеличивается у тех, кто когда-либо принимал КОК, по сравнению с теми, кто никогда их не принимал (отношение показателей заболеваемости 1,31, 99 % ДИ 0,84–2,04) [5]. Однако анализ в зависимости от давности приема КОК показывает, что текущий или недавний прием (< 5 лет) сопровождается повышенным риском развития злокачественных новообразований шейки матки (отношение показателей заболеваемости 2,32, 99 % ДИ 1,24–4,34) [5]. Судя по имеющимся данным, риск снижается примерно через пять лет после прекращения приема КОК, при этом нет никаких признаков того, что у тех, кто принимал их в течение длительного времени, повышается риск развития злокачественных опухолей в более позднем возрасте.

В исследовании EPIC, в котором приняли участие более 300 000 человек, наблюдавшихся в течение 9 лет, оценивалась взаимосвязь между гормональными факторами и риском развития злокачественных новообразований шейки матки [6]. Как и в других аналогичных исследованиях было обнаружено, что риск развития злокачественных новообразований шейки матки увеличивается при продолжении приема и снижается после его прекращения. Исследование подтвердило установленную взаимосвязь между приемом КОК и предраковыми состояниями / раком шейки матки.

В относительно новом когортном исследовании, проведенном в Дании, приняли участие почти два миллиона женщин репродуктивного возраста. У тех, кто недавно начал принимать КОК или продолжает их принимать, наблюдался повышенный риск развития РШМ (ОР 1,40 (95 % ДИ: 1,28–1,53)). Анализ рисков показал, что они одинаковы как для аденокарциномы, так и для плоскоклеточного рака. Этот эффект наблюдался в большей степени при длительном приеме и снижался после его прекращения. В этой группе большинство женщин не были вакцинированы против ВПЧ, следовательно, используемые в настоящее время комбинированные оральные контрацептивы могут иметь такой же профиль риска, как и более старые препараты [7].

Метаанализ 24 исследований с участием почти 17 000 пациенток со злокачественными новообразованиями шейки матки и примерно 36 000 пациенток из контрольной группы подтверждает этот эффект. Риск развития инвазивного РШМ был повышен у тех, кто постоянно принимал КОК в течение длительного периода (ОР при приеме в течение ≥ 5 лет по сравнению с теми, кто никогда их не принимал, 1,90 (95 % ДИ: 1,69–2,13)). Этот повышенный риск снижался после прекращения приема и восстанавливался до уровня тех, кто никогда их не принимал, в течение 10 лет. Была выявлена идентичная модель риска как для инвазивных, так и для *in-situ* злокачественных новообразований, а также для носителей ВПЧ высокого риска [8].

Последствия применения КОК для риска развития РШМ в настоящее время известны, и достоверным показателем этого эффекта является повышенный абсолютный риск у потребителей; однако это мало что говорит о том, как именно усиливается канцерогенный эффект, зависящий от ВПЧ. Использование КОК может, например, повысить уязвимость шейки матки к восприятию ВПЧ и способствовать персистенции инфекции, или это может изменить персистенцию или локализацию вируса, а также вызвать прогрессирование или реверсию предраковых и злокачественных поражений. Один из возможных путей изучения взаимосвязи между приемом оральных контрацептивов и риском развития РШМ заключается в том, что могут быть затронуты рецепторы гормонов в тканях шейки матки, особенно прогестерона, что приводит к изменению течения ВПЧ-инфекции. В частности, предполагает-

ся, что гормоны, используемые в противозачаточных средствах, усиливают экспрессию онкогенов Е6 и Е7 ВПЧ 16-го типа, что приводит к ухудшению работы генов-супрессоров опухолей р53 и повышает способность вирусной ДНК инициировать развитие неоплазии [8–11].

Злокачественные новообразования тела матки

Установлено: применение КОК обеспечивает профилактику злокачественных новообразований тела матки. Проведенные международные исследования последовательно показывают, что чем дольше период применения, тем более значительным является снижение риска развития злокачественных новообразований тела матки. В среднем каждые пять лет использования были связаны с ОР, равным 0,76, следовательно, примерно через 10–15 лет риск снижается на 50 %. После прекращения приема профилактическое действие сохраняется в течение более чем 30 лет и, по-видимому, не зависит от дозы эстрогена в препаратах или индивидуальных особенностей, таких как количество родов, индекс массы тела или состояние в период менопаузы [12]. Поскольку частота новых случаев злокачественных новообразований тела матки значительно возрастает в более позднем возрасте, общие последствия этой обратной корреляции в первую очередь зависят от того, насколько снижается вероятность развития заболевания после прекращения приема.

Снижение заболеваемости, связанное с приемом КОК, по-видимому, зависит от гистологической формы злокачественного новообразования и более эффективно при раке эндометрия (РЭ) (ОР 0,69, 95 % ДИ: 0,66–0,71), чем при саркомах (0,83, 0,67–1,04; сравнение случаев: $p = 0,02$) [12].

Результаты недавнего (2021 г.) когортного исследования здоровья медсестер II, в котором приняли участие 107 069 женщин, показали, что прием оральных гормональных контрацептивов связан с более низким риском развития рака эндометрия (РЭ) (при любом использовании — ОР 0,77 (95 % ДИ 0,65–0,91); при использовании более 10 лет — 0,43 (0,32–0,58) по сравнению с теми, кто никогда не принимал ОК) [13]. Эти результаты согласуются с данными предыдущих метаанализов и когортных исследований с участием женщин, которые могли принимать более высокие дозы препарата.

Согласно результатам обширных эпидемиологических исследований, применение комбинированных оральных контрацептивов снижает риск развития РЭ на 30–40 %, и этот риск сохраняется в течение многих лет после прекращения приема [5, 12]. Считается, что это преимущество гормональной контрацепции, вероятно, справедливо и для пероральных комбинированных гормональных контрацептивов. Это обусловлено наличием в их составе прогестагена, который сдерживает пролиферацию эндометрия и способствует его дифференцировке. Согласно эпидемиологическим исследованиям [14–16], контрацептивы, содержащие только прогестин, обеспечивают еще более надежную защиту от канцерогенеза эндометрия. С другой стороны, в более ранних исследованиях дозы комбинированных оральных контрацептивов были выше, чем в современных препаратах, где преобладает прогестаген и которые, следовательно, могут оказывать профилактическое действие, сопоставимое с препаратами, содержащими только прогестаген. Этот эффект может быть обусловлен снижением воздействия неконкурирующего эстрогена в фолликулярной фазе, подавлением рецепторов эстрогена и генов, отвечающих за пролиферацию под воздействием эстрогена [17]. Кроме того, было доказано, что у женщин в перименопаузе, принимающих менопаузальную гормональную терапию, добавление прогестинов в схему лечения снижает эстрогенное побочное действие на канцерогенез эндометрия [18].

Колоректальный рак

Колоректальный рак (КРР) — еще один распространенный вид рака у женщин с относительно хорошими показателями выживаемости, которые составляют около 65 %. Количество исследований, в которых сообщается о взаимосвязи между КОК и риском развития КРР, обширно, и Международное агентство по изучению рака отмечает, что применение КОК может снизить риск развития КРР. Однако за последние 20 лет по-прежнему нет единого мнения между результатами эпидемиологических исследований.

В метаанализе, включавшем 23 исследования, в том числе 14 исследований «случай-контроль» и 9 когортных исследований, относительный риск развития КРР у тех, кто когда-либо употреблял КОК, по сравнению с теми, кто никогда их не употреблял, составил 0,8 [19]. В этом

исследовании не оценивалась взаимосвязь между продолжительностью употребления и риском, но было установлено, что недавнее употребление КОК оказывает более надежное защитное действие (ОШ = 0,7).

В другом метаанализе, включавшем 29 исследований, в которых рассматривались почти 16 000 случаев колоректального рака, относительный риск развития КРР у тех, кто когда-либо принимал КОК, по сравнению с теми, кто никогда их не принимал, составил 0,8 [20]. В этом исследовании продолжительность приема КОК была обратно пропорциональна снижению риска, а эффект не зависел от дозы. В исследовании КОК Королевского колледжа врачей общей практики предполагалось, что защита от КРР сохраняется более 35 лет [5].

В недавнем популяционном исследовании «случай-контроль», проведенном на севере Израиля, были оценены почти 3000 случаев КРР. Обнаружено, что употребление КОК обратно пропорционально связано с риском развития КРР среди людей еврейского и арабского происхождения (когда-либо употреблявших по сравнению с никогда не употреблявшими; отношение шансов: 0,49 (0,39–0,62) и 0,14 (0,04–0,47) соответственно) [21].

Однако в некоторых недавних когортных исследованиях, в том числе в исследовании здоровья медсестер II, не выявлена связь между длительным применением КОК в прошлом или текущим применением и повышенным риском развития КРР [5, 22, 23]. Тем не менее результаты исследований не согласуются с выводами о снижении риска при длительном применении по сравнению с результатами исследований рака яичников и рака эндометрия [23].

В когорте из 1,3 миллиона женщин, за которыми наблюдали в течение 13 лет, обнаружено, что прием КОК в любой период жизни связан с повышением риска развития рака анального канала (ОШ = 1,51, 95 % ДИ: 1,24–1,83) [24]. Это может быть связано с ВПЧ, как и при раке шейки матки.

Было предложено несколько механизмов, прямых и косвенных, объясняющих, как КОК влияют на КРР [25]. Одним из таких механизмов является регуляция инсулиноподобного фактора роста с помощью эстрогена и индекса массы тела [26]. Другим механизмом может быть снижение уровня вторичных желчных кислот [27]:

пролиферативное и канцерогенное воздействие желчных кислот на клетки толстой кишки продемонстрировано как на крысах, так и на людях [28]. Кроме того, эстроген оказывает прямое ингибирующее действие на рост раковых клеток толстой кишки человека посредством собственного рецептора [29]. Известно, что рецепторы эстрогена взаимодействуют с различными путями, участвующими в онкогенезе толстой кишки [30]. Доказано, что с возрастом количество рецепторов, подавляющих развитие опухоли в тканях толстой кишки, уменьшается из-за метилирования гена рецептора, и этот ген может активироваться под воздействием циркулирующего эстрогена [31]. Несмотря на то, что проводится все больше исследований механизмов развития рака, эти механизмы еще недостаточно изучены.

Применение КОК может снизить риск развития КРР по крайней мере на 15 %, и этот эффект, по-видимому, не зависит от дозы, длится более 30 лет и не меняется с увеличением продолжительности использования.

Рак печени

Первичные злокачественные новообразования печени занимают шестое место по распространенности среди диагностированных онкологических заболеваний и девятое место среди онкологических заболеваний у женщин. В основном эта проблема актуальна для стран с более низким уровнем экономического развития [32]. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является причиной 70–85 % первичных злокачественных новообразований в большинстве регионов [33].

Результаты исследований взаимосвязи между приемом КОК и риском развития злокачественных новообразований печени противоречивы. В метаанализе 12 исследований методом «случай-контроль», в которых приняли участие более 700 женщин, результаты, касающиеся риска развития рака, в том числе ГЦК, различаются [34]. В одном обзоре шесть исследований показали увеличение риска от 2 до 20 раз [34]; в то же время другое, более масштабное исследование, показало, что прием КОК не связан с увеличением риска развития новообразований печени [35].

Что касается заболеваемости ГЦК, то влияние пола на эти риски было хорошо изучено. У мужчин рак развивается чаще, чем у женщин, и это привело к появлению мнения о том, что

женские половые гормоны могут предотвращать развитие гепатоцеллюлярной карциномы. В подтверждение этой гипотезы было проведено исследование методом «случай-контроль», в котором приняли участие 234 пациента с пролеченной ГЦК и 282 человека из контрольной группы. Исследование показало, что менопаузальная гормональная терапия в постменопаузе снижает заболеваемость ГЦК [36]. В ходе метаанализа было установлено, что люди с различиями в гене рецептора эстрогена 1 имели разную вероятность развития ГЦК [37]. Кроме того, в исследовании, в котором приняли участие почти 800 000 женщин из 11 когорт, после учета всех индивидуальных и клинических факторов, а также продолжительности МГТ, было установлено, что хирургическое удаление обоих яичников значительно повышает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ОР = 2,67; 95 % ДИ: 1,22–5,85) [38]. В указанном исследовании прием КОК не был связан с повышением риска.

В метаанализе, включавшем 14 исследований «случай-контроль» и 3 когортных исследования, не удалось выявить существенной разницы. Однако отдельное изучение этих 14 исследований «случай-контроль», в отличие от когортных исследований того же метаанализа, выявило значительное увеличение отношения шансов (1,55) [35]. В когортном исследовании, в котором приняли участие 267 400 женщин, было проанализировано 420 случаев рака печени с соответствующей контрольной группой. Отношение шансов для использования КОК не было значительным (95 % ДИ: 0,82, 0,60–1,13) [39].

Существуют некоторые данные о вероятных биохимических путях, по которым гормоны могут способствовать канцерогенезу в печени. Гепатоциты содержат рецепторы эстрогена, уровень которых повышается при ГЦК, вероятно, из-за их пролиферативного и мутагенного действия [40]. Рост заболеваемости раком печени, отмеченный Международным агентством по изучению рака (IARC), не подтверждается недавними исследованиями. Поскольку IARC отметило, что наблюдаемое в регионах повышение риска, связанного со злокачественными новообразованиями печени, незначительно в случаях хронических заболеваний печени, и больше имеет место при гепатите В. Следует подчеркнуть, что в этих исследованиях участвовали популяции, в которых вирус гепатита был распространен.

Пролиферация холангиоцитов во внутрипеченочных желчных протоках усиливается под воздействием эстрогенов. Холангиоциты экспрессируют рецепторы эстрогенов как α , так и β и могут развиваться во внутрипеченочную холангиокарциному (ВХК), которая является наиболее распространенным злокачественным новообразованием печени после ГЦК [41]. Лабораторные исследования показывают, что эстрогены являются кофакторами холангиоканцерогенеза [42]; в то же время модуляторы рецепторов могут подавлять развитие заболевания [43]. В поддержку гипотезы о гормональном вкладе в канцерогенез можно привести исследования среди населения в целом, которые показали, что повышенный уровень эстрогена в крови связан с увеличением риска развития ВХК как у мужчин, так и у женщин [44]. В метаанализе, включавшем 12 когорт и более миллиона женщин, было установлено, что длительное (более девяти лет) применение КОК связано с повышением риска развития ВХК на 62 %. Интересно, что, согласно результатам исследования, гистерэктомию была связана почти с двукратным увеличением риска развития ВХК, в отличие от овариэктомии. Это может быть связано с преобладанием в этой группе сопутствующих факторов, таких как ожирение, диабет, прием МГТ или неправильная классификация хирургических процедур в когортах [45].

Обсуждение

В течение четверти века комбинированные оральные контрацептивы изучались на предмет их канцерогенности. Недавние исследования подтверждают, что помимо эффективного контрацептивного действия КОК оказывают продолжительное подавляющее воздействие на рак эндометрия, рак яичников и КРР. С другой стороны, некоторые исследования сообщают о риске развития РШМ и рака молочной железы при применении КОК. Хотя канцерогенное воздействие, о котором говорится в связи с молочной железой и шейкой матки, обратимо, общий риск можно дополнительно снизить с помощью таких методов, как изменение образа жизни (например, грудное вскармливание, отказ от курения, физические упражнения и контроль веса) или вакцинации против ВПЧ. Кроме того, поскольку рак чаще встречается в пожилом возрасте, совокупный защитный эффект от препаратов, принимае-

мых в репродуктивном возрасте, может оказаться более важным в жизни женщины, чем эти краткосрочные обратимые негативные последствия.

Таким образом, необходимо подчеркнуть, что КОК широко востребованы во всем мире благодаря не только своей противозачаточной надежности, но и многочисленным дополнительным лечебно-профилактическим свойствам. Среди этих благоприятных неконтрацептивных эффектов ключевую роль играет их способность нормализовывать менструальный цикл.

Разнообразие современных КОК определяется дозой этинилэстрадиола (микро- или низкодозированные), схемой приема гормонов в цикле (монофазные или многофазные), а также типом прогестина. Для эффективной нормализации и контроля менструального цикла предпочтительны КОК с высокой гестагенной активностью, оказывающие значительное воздействие на эндометрий, как, например, левоноргестрел (ЛНГ).

Необходимость в регулировании цикла чаще всего возникает у женщин с дисфункциональными маточными кровотечениями (ДМК), и именно для этих целей КОК используются в медицине уже не одно десятилетие. Нерегулярный менструальный цикл и повторяющиеся кровотечения повышают вероятность развития гиперплазии эндометрия, затем и рака, что диктует необходимость проведения лечебно-диагностического выскабливания. Дальнейшее лечение после остановки кровотечения хирургическим путем планируется исходя из результатов морфологического исследования эндометрия. В этом контексте КОК являются одним из эффективных способов нормализации менструального цикла у женщин с ДМК и/или гиперпластическими изменениями эндометрия. Для гемостаза у таких больных целесообразно использовать низкодозированные КОК с левоноргестрелом, например, Микрогинон. Анализ результатов использования Микрогинона с целью гемостаза продемонстрировал высокую эффективность (за счет выраженного гестагенного эффекта и высокой биодоступности) и хорошую переносимость препарата, а также возможность применения для предотвращения рецидивов заболевания. Этот препарат продемонстрировал выраженное защитное влияние на эндометрий и надежный профилактический

эффект в отношении развития эстрогензависимых доброкачественных заболеваний. А это особенно важно, поскольку наряду с регулированием менструального цикла критически важной задачей для пациенток с ДМК и/или гиперпластическими изменениями эндометрия является предотвращение рака эндометрия. Известно, что уже год приема КОК вдвое уменьшает риск развития этого заболевания, а после 10 лет использования защита может достигать 80 %. Этот протективный эффект универсален для всех основных подтипов рака эндометрия, сохраняется на протяжении более двух десятилетий после отмены препарата и наиболее важен для женщин, входящих в группу высокого риска.

Заключение

При ответе на вопрос, *можно ли использовать КОК, если они канцерогенны*, следует еще раз подчеркнуть, что комбинированные оральные контрацептивы безопасны и эффективны, а их действие обратимо. Пациентов, которые планируют беременность, следует предупреждать о возможных канцерогенных последствиях, но им также следует объяснять, что, помимо преимуществ для сексуального здоровья, применение КОК может также снизить риск развития рака яичников, эндометрия и толстой кишки. На сегодняшний день ни в одном исследовании не было показано, что рак является фактором повышенной смертности среди пользователей КОК.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Thun M., Linet M. S., Cerhan J. R. Cancer Epidemiology and Prevention. Oxford: Oxford University Press; 2017.
2. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 91:1–528.
3. 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;22(11):1931–1943. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0298.
4. Stewart F. H., Harper C. C., Ellertson C. E., et al. Clinical breast and pelvic examination requirements for hormonal contraception: current practice vs evidence. JAMA. 2001;285(17):2232–2239. doi: 10.1001/jama.285.17.2232.
5. Iversen L., Sivasubramaniam S., Lee A. J., et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. Am J Obstet Gynecol. 2017;216(6):580.e1–580.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.002.
6. 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: 10.1371/journal.pone.0147029.
7. Iversen L., Fielding S., et al. Contemporary hormonal contraception and cervical cancer in women of reproductive age. Int J Cancer. 2021.
8. Appleby P., Beral V., Berrington de González A., 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(9599):1609–1621. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61684-5.
9. Gadducci A., Barsotti C., Cosio S., et al. Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature. Gynecol Endocrinol. 2011;27(8):597–604. doi: 10.3109/09513590.2011.558953.
10. Moodley M., Moodley J., Chetty R., et al. The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: a review. Int J Gynecol Cancer. 2003;13(2):103–110. doi: 10.1136/ijgc-00009577-200303000-00001.
11. Rinaldi S., Plummer M., Biessy C., et al. Endogenous sex steroids and risk of cervical carcinoma: results from the EPIC study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011;20(12):2532–2540. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0753.
12. 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: 10.1016/S1470-2045(15)00212-0.
13. Burchardt N. A., Shafrir A. L., Kaaks R., et al. Oral contraceptive use by formulation and endometrial cancer risk among women born in 1947–1964: the Nurses' Health Study II, a prospective cohort study. Eur J Epidemiol. 2021;36(8):827–839. doi: 10.1007/s10654-020-00705-5.
14. Cullins V. E. Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of depot medroxyprogesterone acetate. J Reprod Med. 1996;41(5 Suppl):428–433.
15. Kaunitz A. M. Depot medroxyprogesterone acetate contraception and the risk of breast and gynecologic cancer. J Reprod Med. 1996;41(5 Suppl):419–427.

16. Soini T., Hurskainen R., Grénman S., et al. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 1):292–299. doi: 10.1097/AOG.0000000000000356.
17. Maxwell G. L., Schildkraut J. M., Calingaert B., et al. Progestin and estrogen potency of combination oral contraceptives and endometrial cancer risk. *Gynecol Oncol.* 2006;103(2):535–540. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.03.046.
18. Allen N. E., Tsilidis K. K., Key T. J., et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol.* 2010;172(12):1394–1403. doi: 10.1093/aje/kwq300.
19. Bosetti C., Bravi F., Negri E., et al. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2009;15(5):489–498. doi: 10.1093/humupd/dmp017.
20. Luan N. N., Wu L., Gong T. T., et al. Nonlinear reduction in risk for colorectal cancer by oral contraceptive use: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Causes Control.* 2015;26(1):65–78. doi: 10.1007/s10552-014-0483-2.
21. Rennert G., Rennert H. S., Pinchev M., et al. Hormonal and reproductive factors and reduction in the risk of colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2020;29(3):229–237. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000538.
22. Brändstedt J., Wangefjord S., Nodin B., et al. Associations of hormone replacement therapy and oral contraceptives with risk of colorectal cancer defined by clinicopathological factors, beta-catenin alterations, expression of cyclin D1, p53, and microsatellite-instability. *BMC Cancer.* 2014;14:371. doi: 10.1186/1471-2407-14-371.
23. Lin J., Zhang S. M., Cook N. R., et al. Oral contraceptives, reproductive factors, and risk of colorectal cancer among women in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 2007;165(7):794–801. doi: 10.1093/aje/kwk068.
24. Coffey K., Beral V., Green J., et al. Lifestyle and reproductive risk factors associated with anal cancer in women aged over 50 years. *Br J Cancer.* 2015;112(9):1568–1574. doi: 10.1038/bjc.2015.89.
25. Newcomb P. A., Pocobelli G., Chia V. Why hormones protect against large bowel cancer: old ideas, new evidence. *Adv Exp Med Biol.* 2008;617:259–269. doi: 10.1007/978-0-387-69080-3_24.
26. Slattery M. L., Ballard-Barbash R., Edwards S., et al. Body mass index and colon cancer: an evaluation of the modifying effects of estrogen (United States) *Cancer Causes Control.* 2003;14(1):75–84. doi: 10.1023/A:1022545017867.
27. McMichael A. J., Potter J. D. Reproduction, endogenous and exogenous sex hormones, and colon cancer: a review and hypothesis. *J Natl Cancer Inst.* 1980;65(6):1201–1207.
28. McKeown-Eyssen G. Epidemiology of colorectal cancer revisited: are serum triglycerides and/or plasma glucose associated with risk? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994;3(8):687–695.
29. Lointier P., Wildrick D. M., Boman B. M. The effects of steroid hormones on a human colon cancer cell line in vitro. *Anticancer Res.* 1992;12(4):1327–1330.
30. Schwartz B., Smirnoff P., Shany S., et al. Estrogen controls expression and bioresponse of 1,25-dihydroxyvitamin D receptors in the rat colon. *Mol Cell Biochem.* 2000;203(1–2):87–93. doi: 10.1023/A:1007015027268.
31. Issa J. P., Ottaviano Y. L., Celano P., et al. Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. *Nat Genet.* 1994;7(4):536–540. doi: 10.1038/ng0894-536.
32. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
33. Venook A. P., Papandreou C., Furuse J., et al. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. *Oncologist.* 2010;15(S4):5–13. doi: 10.1634/theoncologist.2010-S4-05.
34. Maheshwari S., Sarraj A., Kramer J., et al. Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2007;47(4):506–513. doi: 10.1016/j.jhep.2007.03.015.
35. An N. Oral contraceptives use and liver cancer risk: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Medicine.* 2015;94(43):e1619. doi: 10.1097/MD.0000000000001619.
36. Hassan M. M., Botrus G., Abdel-Wahab R., et al. Estrogen replacement reduces risk and increases survival times of women with hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(11):1791–1799. doi: 10.1016/j.cgh.2017.05.036.
37. Sun X., Duan J., Zou Y., et al. Impact of multipath effects on theoretical accuracy of TOA-based indoor VLC positioning system. *Photonics Res.* 2015;3(6):296–299. doi: 10.1364/PRJ.3.000296.
38. McGlynn K. A., Sahasrabudhe V. V., Campbell P. T., et al. Reproductive factors, exogenous hormone use and risk of hepatocellular carcinoma among US women: results from the Liver Cancer Pooling Project. *Br J Cancer.* 2015;112(7):1266–1272. doi: 10.1038/bjc.2015.58.
39. Rosenblatt K. A., Gao D. L., Ray R. M., et al. Oral contraceptives and the risk of all cancers combined and site-specific cancers in Shanghai. *Cancer Causes Control.* 2009;20(1):27–34. doi: 10.1007/s10552-008-9213-y.
40. De Benedetti V. M., Welsh J. A., Yu M. C., et al. p53 mutations in hepatocellular carcinoma related to oral contraceptive use. *Carcinogenesis.* 1996;17(1):145–149. doi: 10.1093/carcin/17.1.145.

41. Alvaro D., Barbaro B., Franchitto A., et al. Estrogens and insulin-like growth factor 1 modulate neoplastic cell growth in human cholangiocarcinoma. *Am J Pathol.* 2006;169(3):877–888. doi: 10.2353/ajpath.2006.050464.
42. Thun M., Linet M. S., Cerhan J. R. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 4th. New York: Oxford University Press; 2017. p. 1328.
43. Isse K., Specht S. M., Lunz J. G., et al. Estrogen stimulates female biliary epithelial cell interleukin-6 expression in mice and humans. *Hepatology.* 2010;51(3):869–880. doi: 10.1002/hep.23386.
44. Petrick J. L., Florio A. A., Zhang X., et al. Associations Between prediagnostic concentrations of circulating sex steroid hormones and liver cancer among postmenopausal women. *Hepatology.* 2020;72(2):535–547. doi: 10.1002/hep.31057.
45. Petrick J. L., Zhang X., et al. Exogenous hormone use, reproductive factors and risk of intrahepatic cholangiocarcinoma among women: results from cohort studies in the Liver Cancer Pooling Project and the UK Biobank. *Br J Cancer.* 2020;123(2):316–324. doi: 10.1038/s41416-020-0835-5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

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

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

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

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

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

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

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

Кочоян Теймураз Мразович, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии Научно-образовательного института непрерывного профессионального образования им. Н. Д. Ющука ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; e-mail: kochoyantm@mail.ru <https://orcid.org/0009-0003-0908-2831>

Kochoyan Teimuraz M., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor of the Department of Oncology of Scientific-Educational Institute of Continuing Professional Education named after N. D. Yushchyuk of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127006, Moscow, Dolgorukovskaya street, 4; e-mail: kochoyantm@mail.ru <https://orcid.org/0009-0003-0908-2831>

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

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

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

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