

В.Н. КОНОВАЛОВА,

К.М.Н.

НЦАГиП им. В.И. Кулакова,
Москва

Экзогенные эстрогены и рак молочной железы

Рак молочной железы занимает первое место в структуре заболеваемости у женщин в России и во всем мире и второе место в структуре смертности от злокачественных новообразований. За исключением возраста и семейного анамнеза рака молочной железы, почти все установленные факторы риска рака имеют гормональный компонент, включая репродуктивные факторы, антропометрические данные, употребление алкоголя (1, 18). При этом в структуре заболеваемости раком молочной железы гормонально-зависимый фактор доминирует над гормонально-независимым и наследственно-обусловленным.

Известно, что этиология рака молочной железы многофакторна и не может ассоциироваться с какой-либо одной причиной, в том числе и эстрогенами. По данным эпидемиологических исследований отмечен факт очень сложного взаимодействия между экзогенными и эндогенными эстрогенами, индивидуальным генетическим профилем и пр.

Высокие физиологические концентрации эстрогенов и гестагенов в плазме крови у женщин с РМЖ по сравнению со здоровыми иногда признается как доказательство причинной роли половых стероидов. Однако при этом игнорируется, что все плазменные концентрации гормонов являются отражением тканевого процесса, при этом повышение концентрации гормонов в крови на фоне экзогенных эстрогенов может не иметь никакого значения. Известно, что опухоли молочных желез могут автономно поддерживать постоянный уровень эстрадиола за счет локального синтеза, даже при чрезмерном градиенте из плазмы у женщин в постменопаузе.

Поскольку на протяжении всей жизни женщины – от репродуктивного периода до постменопаузы – в силу различных причин назначаются те или иные экзогенные эстрогеновые препараты, весьма актуальным стал вопрос о влиянии этих гормонов на риск рака молочной железы.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) – наиболее

широко используемый метод эффективной и обратимой контрацепции и планирования семьи. Их положительные свойства хорошо изучены, однако многие эпидемиологические исследования были посвящены изучению взаимосвязи между использованием оральных контрацептивов и риском рака молочной железы.

В одном случай-контроль исследовании, в котором наблюдались женщины не старше 40 лет, относительный риск рака молочной железы на фоне приема оральных контрацептивов составил 1,4 (95% CI 0,8-2,4) у женщин, которые принимали КОК более 12 лет, в сравнении с женщинами, не принимавшими контрацептивы, повышение риска статистически недостоверно (29). На фоне длительного приема высокодозированных оральных контрацептивов риск также не повышался (ОР – 1,64; 95% CI 0,85-3,18).

Это повышение риска в целом соответствовало данным ранее проведенного группового анализа, в котором также было показано небольшое, но значимое повышение риска рака молочной железы (ОР – 1,24, 95% CI 1,15-1,33) у женщин, принимавших КОК на момент исследования (6). Такое повышение риска достигало исходных значений через 10 лет после окончания приема препаратов (ОР – 1,01, 95% CI 0,96-1,05). Однако следует отметить, что этот анализ впоследствии подвергался критике, так как количество женщин, когда-либо использовавших оральные контра-

Фемостон® – современный низкодозированный комбинированный препарат для заместительной гормональной терапии, содержащий аналоги натуральных половых гормонов (17 β-эстрадиол, дидрогестерон). Благодаря наличию трех форм возможен индивидуальный подбор препарата для пациенток как в пери-, так и в постменопаузе, полностью в соответствии с потребностям непрерывного (Фемостон® 1/5) и циклического (Фемостон® 1/10, Фемостон® 2/10) режимов.

цептивы, было очень маленьким (40%), при этом отсутствовал длительный последующий период наблюдения для изучения долговременных эффектов приема КОК.

По всей видимости, экзогенные эстрогены не повышают риск рака молочной железы даже у женщин с семейным анамнезом рака. Однако КОК, по данным Ursin, могут увеличить риск в большей степени у носительниц мутаций BRCA-1 и 2, чем в популяции в целом (28), хотя эта точка зрения не была подтверждена в дальнейшем исследовании Lee (20).

В результате двух крупных исследований не было получено разубеждающих данных о том, что прием оральных контрацептивов не повышает риск рака молочной железы в последующей жизни (14, 22). Основными выводами были отсутствие риска рака молочной железы у женщин, принимавших КОК в настоящее время (ОР – 1,0, 95% CI 0,8-1,3) или принимавших ранее (ОР – 0,9, 95% CI 0,8-1,0). Прием КОК и отсутствие риска также ассоциировались с длительностью использования и дозой эстрогенов.

В США Gill и соавторы провели популяционное случай-контроль исследование по частоте рака молочной железы у женщин белой и черной расы в возрасте 35-64 лет, жительниц округа Лос-Анджелеса. В группу случаев (n = 567) вошли женщины с диагнозом рака молочной железы *in situ*; в группу контроля (n = 614) были рандомизированы здоровые женщины за период с 1 марта 1995 г. по 31 мая 1998 г. Всем участницам проводилось маммографическое обследование за 2 года до постановки диагноза или включения в группу контроля. Прием оральных контрацептивов не был взаимосвязан с риском рака молочной железы *in situ* (ОР – 1,04, 95% CI 0,76-1,42), риск не повышался по мере увеличения длительности приема КОК. Взаимосвязи рака молочной железы *in situ* и приема КОК до наступления первой беременности также выявлено не было, как и возраста начала приема оральных контрацеп-

тивов или времени с момента последнего приема. При этом риск не изменялся в зависимости от дозы эстрогенов, возраста, расы или количества родов в анамнезе (12).

По мнению Jatoi (17), при изучении вопроса взаимосвязи рака молочной железы и приема КОК необходимо обращать внимание не только на данные анамнеза женщины, но и на возраст, в котором имели место те или иные события. Такие ассоциации нередко используются в исследованиях по этиологии, прогнозу и лечению рака молочной железы. По данным этой группы исследователей, отсутствие родов, ожирение и прием оральных контрацептивов может снижать риск рака у молодых женщин, но повышать его показатели у женщин старшего возраста.

Статья Vessey являет собой обновление данных, впервые опубликованных в 1981 г. – по вопросам взаимосвязи между оральными контрацептивами, содержащими менее 50 мкг эстрогенов, и доброкачественными заболеваниями молочных желез. В исследование Оксфордской ассоциации планирования семьи на территории 17 клиник планирования семьи за период с 1968 по 1974 гг. были включены 17032 женщины, использовавшие различные методы контрацепции. Период наблюдения длился до середины 1994 г., во время которого отслеживалась информация об изменении используемого метода контрацепции и смертности по данным медицинской документации клиник. Данные представленного анализа основывались на большом числе случаев (185 случаев фиброаденомы, кисты – 1361 случай, наличие опухолевидного образования в молочной железе без специфического диагноза – 650 случаев). В результате было показано, что по мере увеличения длительности приема КОК снижалась частота выявления фиброаденом и кист в молочной железе, при этом эффект был наиболее сильным у недавно прекративших прием женщин. Относительное защитное действие

было выявлено как у женщин, принимавших высокодозированные контрацептивы, содержащие более 50 мкг эстрадиола, так и на фоне приема 50 мкг эстрадиола и менее, но не в отношении чисто прогестиновых контрацептивных препаратов (30).

Lech и соавторы представили большой обзор литературы по проблеме приема КОК и канцерогенеза в различных органах. В исследованиях не было категорически подтверждено существование такой взаимосвязи в отношении рака молочной железы (19).

Результаты исследования ЕЗН позволяют предположить, что выбор прогестагенового компонента заместительной гормональной терапии важен в отношении риска развития рака молочной железы; одним из самых безопасных гестагенов в составе ЗГТ является дидрогестерон (Фемостон®, «Солвей Фарма»).

Таким образом, у большинства женщин положительные свойства оральных контрацептивов перевешивают возможное минимальное абсолютное повышение риска рака молочной железы у молодых женщин (3, 8).

Рак молочной железы является классической моделью гормонозависимого злокачественного новообразования. В связи с этим, поскольку препараты для индукции овуляции, использующиеся и как часть программы ЭКО, способствуют повышению уровней эндогенных половых гормонов, то обсуждаются вопросы относительно возможной взаимосвязи между ЭКО и риском рака молочной железы.

Salhab и соавт. опубликовали обзор результатов 11 когортных и 4 случай-контроль исследований по определению взаимосвязи между проведением программы ЭКО и раком молочной желе-



зы. Ни в одном исследовании не была продемонстрирована такая ассоциация, при этом в одном из них было показано, что назначение ХГ способствует значимому снижению риска рака молочной железы у женщин, максимальный индекс массы тела до беременности которых был менее 27,5 кг/м². В этот комплексный анализ когортных исследований вошли данные 60050 женщин, которым проводилась индукция овуляции/ЭКО, и в результате был сделан вывод об отсутствии повышения риска рака молочной железы (ОР – 1,06, p = 0,337). В случай-контроль исследованиях наблюдались 11303 женщины в группе рака молочной железы и 10930 – в контрольной. Было выявлено, что у женщин основной группы частота проведения программы ЭКО была ниже (2,2% в сравнении с 2,5%, ОР – 0,88, p = 0,231). Тем не менее в одном исследовании было доложено, что лечение бесплодия ассоциируется с повышением риска рака молочной железы с пограничной статистической значимостью среди женщин с семейным анамнезом заболевания. В другом исследовании было показано, что частота рака молочной железы на протяжении первого года использования стимулирующих овуляцию препаратов была выше, чем ожидалось, вероятно, за счет промоции существующих ранее злокачественных поражений вследствие стимуляции суперовуляции или ранней диагностики в ходе программы ЭКО. Противоречивые данные были получены в отношении типа лечения бесплодия

и риска рака молочной железы. Таким образом, отсутствуют четкие доказательства того, что индукция овуляции и программа ЭКО способствуют повышению риска рака молочной железы (25).

Возраст старше 45 лет является самостоятельным фактором риска развития рака молочной железы, поэтому особого внимания требует рассмотрение вопроса влияния на молочную железу препаратов заместительной гормональной терапии в климактерический период.

Заместительная гормонотерапия является самым эффективным методом купирования климактерических симптомов. Спорные вопросы в отношении ЗГТ, раздутые прессой в начале XXI столетия, оставили многих женщин в замешательстве и страхе. В настоящее время гинекологи столкнулись с трудностями новой интерпретации уже давно известных положительных долгосрочных эффектов гормонотерапии.

Публикация результатов исследования «Инициатива во имя здоровья женщины» (Women's Health Initiative, WHI) в 2002 году имела эффект разорвавшейся бомбы, так как по сути своей заставила многих женщин-пациенток и врачей отказаться от приема ЗГТ из-за сообщения о повышении риска рака молочной железы и сердечно-сосудистых заболеваний на фоне комбинированной ЗГТ. Данные о повышении риска и побочных эффектах расценивались как достоверные, поскольку они были получены в рандомизирован-

ном, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Однако в последующие годы проводился неоднократный реанализ WHI, который обнаружил ряд методологических ошибок: в исследовании использовались стандартные дозы гормонов независимо от возраста участниц и длительности менопаузы, имел место пожилой возраст большинства женщин на момент включения в исследование (67% женщин были старше 60 лет и лишь 33% – в возрасте 50-59 лет), наличие множественных соматических заболеваний у части пациенток при включении в протокол. Также 26% участниц ранее, до включения в исследование WHI, принимали ЗГТ в течение 5-10 лет и больше.

Кроме того, пациентки, которые участвовали в этом исследовании, в качестве ЗГТ получали комбинацию конъюгированных эстрогенов с медросипрогестерон ацетатом, поэтому полученные результаты некорректно экстраполировать на другие препараты ЗГТ.

Впоследствии итоги проведенного реанализа нашли свое отражение в публикации в 2008 году заключительных рекомендаций от имени Международной ассоциации по менопаузе, Европейской ассоциации по андропаузе и менопаузе и Северо-Американской ассоциации по менопаузе (7, 13, 24).

Основным выводом этих работ служил факт, что риск рака молочной железы зависит от возраста женщины на момент начала приема ЗГТ и длительности менопаузы. При этом максимум положительных свойств применения ЗГТ можно достичь, когда **гормонотерапия начинается у женщин не старше 60 лет и при длительности менопаузы не более 10 лет**. В отношении молочной железы доказана безопасность приема в течение 5-7 лет в зависимости от режима гормонотерапии.

Так, по данным WHI при исключении 25% женщин, ранее получавших ЗГТ, относительный риск рака снижается до 1,09 при 5-летнем приеме препаратов. При этом

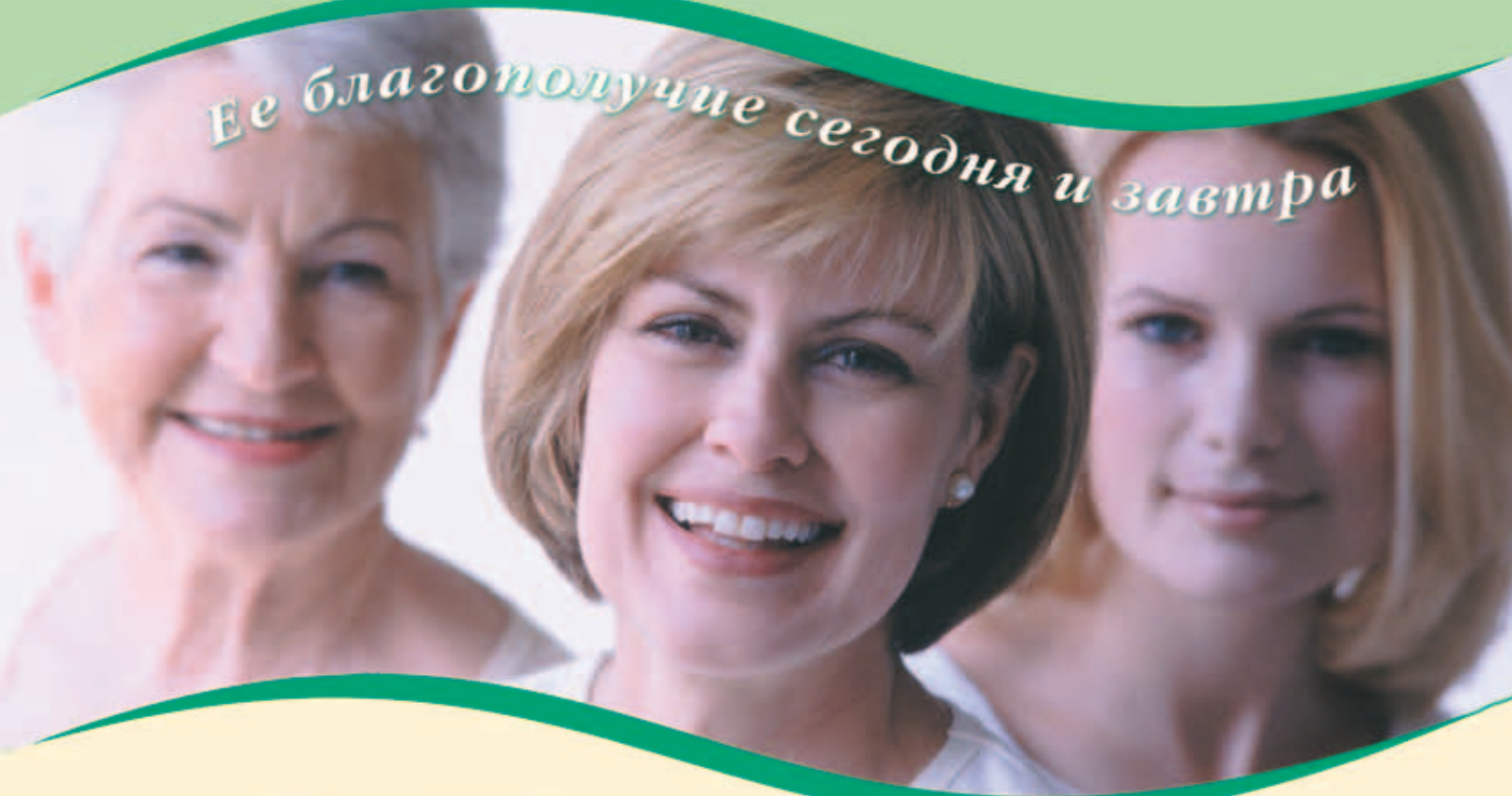
Циклический низкодозированный Фемостон® 1/10, как правило, назначается в качестве стартовой терапии в перименопаузе, особенно у женщин с признаками развития метаболического синдрома, а также с целью профилактики и лечения урогенитальных нарушений, остеопороза, сердечно-сосудистой патологии вследствие атеросклероза и др. Препарат Фемостон® 2/10, содержащий стандартные дозы эстрогенов, показан женщинам с тяжелым климактерическим синдромом, ранней или преждевременной менопаузой, постовариоэктомическим синдромом.





фемостон®
17 β -эстрадиол + дидрогестерон

Ее благополучие сегодня и завтра



ПЕРИМENOПАЗУЗА

Циклический режим (45-50 лет)

- Эффективен с первых симптомов менопаузы
- Оптимальная имитация менструального цикла

ПОСТМENOПАЗУЗА

Монофазный режим (50-60 лет)

- Низкодозированный режим для длительной терапии в постменопаузе
- Надежное отсутствие менструальноподобной реакции

Индивидуальное решение проблем климактерия

www.climax.ru

На правах рекламы

риск при предшествующем приеме гормонов менее 5 лет составил 1,70, а при предшествующем приеме более 5 лет – 2,27. Если эти данные выражать в абсолютных цифрах, то это значит, что на фоне комбинированной ЗГТ абсолютное увеличение риска рака молочной железы заключается в четырех дополнительных случаях на 1000 женщин в течение 5 лет лечения (2, 8).

Кроме того, доказано, что у женщин, принимавших комбинированную ЗГТ до постановки диагноза рака молочной железы, смертность от рака была ниже, чем у женщин, не принимавших ЗГТ (23).

В исследовании Heart and Estrogen Replacement Study (HERS) относительный риск рака молочной железы на фоне приема комбинированной ЗГТ через 4 года составил 1,30, а через 6,8 лет – 1,08, повышение риска статистически не значимо (5, 16).

В длительном открытом проспективном рандомизированном исследовании Heikkinen риск рака молочной железы на фоне 10-летнего приема различных режимов ЗГТ не повышался и даже был ниже популяционного (15).

Заслуживает внимание широко-масштабное когортное исследование Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Generale de l'Education Nationale – E3N (Европейское проспективное исследование в области рака и питания), в котором оценивался риск развития рака молочной железы на фоне приема ЗГТ у 54548 женщин в постменопаузе (средний возраст 52,8 лет), не принимавших гормонотерапию в течение 1 года перед включением в это исследова-

ние. За период наблюдения (средняя продолжительность 5,8 лет) было выявлено 948 случаев первичного инвазивного рака молочной железы. Относительный риск рака молочной железы на фоне монотерапии эстрогенами составил 1,1 (0,8-1,6) и 1,3 (1,1-1,5) при комбинации с оральными гестагенами. По мнению авторов, особое значение имеет тип гестагена в составе комбинированной терапии: так, на фоне синтетических гестагенов риск рака молочной железы составил 1,4 (1,2-1,7), на фоне прогестерона – 0,9 (0,7-1,2) (9). Влияние комбинации эстрогенов с дидрогестероном изучалось в продолжение данного исследования.

В 2008 г. были опубликованы результаты дальнейшего наблюдения за этой когортой (80377 женщин в постменопаузе, зарегистрировано 2243 случаев рака, длительность наблюдения 8,1 год).

По сравнению с женщинами, никогда не применявшими заместительную гормональную терапию, монотерапия эстрогенами сопровождалась достоверным повышением риска в 1,29 раза (95% доверительный интервал 1,02-1,65). Взаимосвязь комбинаций эстроген-прогестаген с риском рака молочной железы значительно варьировала в зависимости от типа прогестагена: для комбинации эстроген-прогестерон относительный риск был 1,00 (0,83-1,22), для комбинации эстроген-дидрогестерон – 1,16 (0,94-1,43), а для комбинаций эстрогена с другими прогестагенами – 1,69 (1,50-1,91). Последняя категория включала прогестины с различными физиологическими

эффектами (андрогенными, неандрогенными, антиандрогенными) (10).

Важно отметить, что для комбинации перорального эстрогена и перорального дидрогестерона (Фемостон®, «Солвей Фарма») относительный риск составил 0,77 (0,36-1,62), то есть риск рака молочной железы ниже, чем у женщин, не получавших заместительную гормональную терапию (относительный риск в этой группе равен 1,0).

Фемостон® – современный низкодозированный комбинированный препарат для заместительной гормональной терапии, содержащий аналоги натуральных половых гормонов (17 β-эстрадиол, дидрогестерон). Благодаря наличию трех форм возможен индивидуальный подбор препарата для пациенток как в пери-, так и в постменопаузе, полностью в соответствии с потребностям непрерывного (Фемостон® 1/5) и циклического (Фемостон® 1/10, Фемостон® 2/10) режимов.

Циклический низкодозированный Фемостон® 1/10, как правило, назначается в качестве стартовой терапии в перименопаузе, особенно у женщин с признаками развития метаболического синдрома, а также с целью профилактики и лечения урогенитальных нарушений, остеопороза, сердечно-сосудистой патологии вследствие атеросклероза и др. Препарат Фемостон® 2/10, содержащий стандартные дозы эстрогенов, показан женщинам с тяжелым климактерическим синдромом, ранней или преждевременной менопаузой, постоварио-эктомическим синдромом.

Фемостон® 1/5 назначается в постменопаузе (при отсутствии менструации 1 год и более). Постоянное поступление дидрогестерона способствует развитию атрофии эндометрия. Благодаря минимальному содержанию эстрогенов (1 мг) Фемостон® 1/5 может применяться у женщин с сопутствующей миомой матки, эндометриозом в анамнезе, а также с целью профилактики проявлений метаболического синдрома.

Фемостон® 1/5 назначается в постменопаузе (при отсутствии менструации 1 год и более). Постоянное поступление дидрогестерона способствует развитию атрофии эндометрия. Благодаря минимальному содержанию эстрогенов (1 мг) Фемостон® 1/5 может применяться у женщин с сопутствующей миомой матки, эндометриозом в анамнезе, а также с целью профилактики проявлений метаболического синдрома.


Таким образом, результаты исследования E3N позволяют предположить, что выбор прогестагенового компонента заместительной гормональной терапии важен в отношении риска развития рака молочной железы; одним из самых безопасных гестагенов в составе ЗГТ является дидрогестерон.

В ряде экспериментальных работ была показана различная динамика пролиферативных процессов в клетках молочных желез в зависимости от типа гестагена. Наиболее благоприятные результаты были получены при использовании гестагенов, лишенных дополнительных свойств. Так, по данным Frank и соавт., инкубация с комбинацией 17β-эстрадиола и дидрогидрогестерона (Фемостон®, «Солвей Фарма») в фармакологических

концентрациях вызывает снижение числа клеток в культуре ER+ клеток рака молочной железы. В связи с этим предполагается, что продолжительное применение комбинации 17β-эстрадиола и дидрогидрогестерона может быть использовано в качестве ЗГТ без повышенного риска рака молочной железы (11).

В поддержку теории влияния типа гестагена в составе ЗГТ на показатели относительного риска рака молочной железы свидетельствуют данные Magnusson (21): на фоне приема комбинации эстрогенов с производными норстероидов относительный риск был больше, чем на фоне приема комбинации с производными прогестерона, однако эти данные статистически не достоверны. В то же

время во Франции на протяжении 20 лет назначается комбинированная эстроген-гестагенная терапия, в состав которой входят гестагены, лишенные эстрогенных и андрогенных свойств, например, дидрогестерон (Дюфастон®, «Солвей Фарма»), при этом частота рака молочной железы в целом не изменилась за эти годы (27).

Таким образом, можно сделать вывод, что большинство экзогенных эстрогенов не повышает риск рака молочной железы, если они подбираются индивидуально с учетом возраста женщины, показаний, результатов обследования и противопоказаний, а также с учетом гестагенного компонента ЗГТ. Наиболее безопасным гестагеном в современных препаратах ЗГТ является дидрогестерон. 

Литература

- American Cancer Society. Breast cancer facts and figures 2003-2004 [electronic resource] / Electronic resource, 2003, <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF-2003BrFPWSecured.pdf>.
- Anderson G.L., Chlebowski R.T., Rossouw J.E et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin // *Maturitas*. 2006; Vol. 55: 103-115.
- Casey P.M., Cernan J.R., Pruthi S. Oral contraceptive use and the risk of breast cancer // *Mayo Clin Proc*. 2008; Vol. 83 (1): 86-91.
- Chlebowski R.T., Hendrix S.L., Langer R.D. et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial // *JAMA*. 2003; Vol. 289: 3243-3253.
- Colditz G.A. et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women // *N. Engl. J. Med*. 1995; Vol. 33: 1589-1599.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer // *Lancet*. 1996; Vol. 347: 1713-1727.
- Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society // *Menopause*. 2008; Vol. 15 (4): 584-603.
- Foidart J.M., Desreux J., Pintiaux a et al. Climacteric. 2007; Vol. 10 (2): 54-61.
- Fournier A., Berrino F., Riboli E., Avenel V., Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort // *Int J Cancer*. 2005; Vol. 114(3): 448-454.
- Fournier A., Berrino F., Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study // *Breast Cancer Res Treat*. 2008; Vol. 107 (1): 103-111.
- Frank H.R. et al. Действие комбинированной терапии 17β-эстрадиолом и дидрогестероном на апоптоз и пролиферацию опухолевых клеток в ткани молочной железы // *Международный бюллетень «Акушерство и гинекология»*, июль, 2005.
- Gill J.K., Press M.F., Patel A.V. et al. Oral contraceptive use and risk of breast carcinoma in situ (United States) // *Cancer Causes Control*. 2006; Vol. 17(9): 1155-1162.
- Gompel A., Rozenberg S., Barlow D.H., the EMAS board members. The EMAS 2008 update on clinical recommendations on postmenopausal hormone replacement therapy // *Maturitas*. 2008; Vol. 61: 227-232.
- Hankinson S.E., Colditz G.A., Manson J.E. et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study US) // *Cancer Causes Control*. 1997; Vol. 83: 65-72.
- Heikkinen J., Vaheeri R., Timonen U. A 10-year follow-up of postmenopausal women on long-term continuous combined hormone replacement therapy: Update of safety and quality-of-life findings // *J Br Menopause Soc*. 2006; Vol. 12(3): 115-125.
- Hulley S., Furberg C., Barrett-Connor E., Cauley J., Grady D., Haskell W., Knopp R., Lowery M., Satterfield S., Schrott H., Vittinghoff E., Hunninghake D.; HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II) // *JAMA*. 2002; Vol. 288(1): 58-66.
- Jatoi I., Anderson W.F., Rosenberg P.S. Qualitative age-interactions in breast cancer: a tale of two diseases // *Am J Clin Oncol*. 2008; Vol. 31(5): 504-506.
- Key T.J., Verkasalo P.K., Banks E. Epidemiology of breast cancer // *Lancet. Oncol*. 2001; Vol. 2: 133 - 140.
- Lech M.M., Ostrowska L. Risk of cancer development in relation to oral contraception // *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2006; Vol. 11 (3): 162-168.
- Lee E., Ma H., McKean-Cowdin R. et al. Effect of Reproductive Factors and Oral Contraceptives on Breast Cancer Risk in BRCA1/2 Mutation Carriers and Noncarriers: Results from a Population-Based Study // *Cancer Epidem Biomark Prev*. 2008; Vol. 17: 3170-3178.
- Magnusson C. et al. Association of family history and other risk factors with breast cancer risk (Sweden) // *Cancer Causes Control*. 1998; Vol. 9(3): 259-267.
- Marchbanks P.A., McDonald J.A., Wilson H.G. et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer // *N Engl J Med*. 2002. Vol. 346: 2025-2032.
- Newcomb P.A., Egan K.M., Trentham-Dietz A. et al. Prediagnostic use of hormone therapy and mortality after breast cancer // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008. Vol. 17: 864-871.
- Pines A., Sturdee D.W., Birkhäuser M.H. et al. HRT in the early menopause: scientific evidence and common perceptions Summary of the First IMS Global Summit on menopause-related issues March 29–30, 2008 // *Climacteric*. 2008. Vol. 11(4): 267-272.
- Salhab M., Al Sarakbi W., Mokbel K. In vitro fertilization and breast cancer risk: a review // *Int J Fertil Womens Med*. 2005; Vol. 50 (6): 259-266.
- Shapiro S. Effects of HRT on the risks of breast cancer and cardiovascular disease: the validity of the epidemiological evidence // *Climacteric Medicine – where do we go?* Ed. H.P.G. Schneider, T. Naftolin. – Taylor & Francis, London and New York, A Parthenon Book. 2005. P. 166-174.
- Sitruk-Ware R. Plu-Bureau G. Exogenous progestagens and the human breast // *Maturitas*. 2004. Vol. 49: 58-66.
- Ursin G., Henderson B.E., Haile R.W. et al. Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA ½ mutations more than in other women? // *Cancer Res*. 1997; Vol. 57: 3678-3681.
- Ursin G., Ross R.K., Sullivan-Halley J. et al. Use of oral contraceptive use and risk of breast cancer in young women // *Breast Cancer Res Treat*. 1998; Vol. 50: 175-184.
- Vessey M., Yeates D. Oral contraceptives and benign breast disease: an update of findings in a large cohort study // *Contraception*. 2007; Vol. 76 (6): 418-424.