

Dwuskładnikowa antykoncepcja hormonalna a ryzyko wystąpienia raka narządów płciowych

Combined oral contraception and the risk of reproductive organs cancer in women

Medard M. Lech¹, Ostrowska Lucyna²

¹ Ośrodek Badań nad Płodnością i Niepłodnością, Warszawa,

² Zakład Higieny i Epidemiologii Akademii Medycznej, Białystok

Streszczenie

Dwuskładnikowe pigułki antykoncepcyjne (COC) należą do najczęściej stosowanych, bardzo skutecznych i odwracalnych metod antykoncepcji. Korzystne działania tych pigułek są często opisywane w publikacjach naukowych, ale ciągle nierozwiązana jest sprawa związku pomiędzy stosowaniem COC a ryzykiem powstawania raka narządów płciowych u kobiet. Autorzy dokonali przeglądu aktualnego piśmiennictwa dotyczącego tego tematu.

Na podstawie badań epidemiologicznych nie można kategorycznie stwierdzić, że istnieje pozytywny związek statystyczny pomiędzy stosowaniem COC a występowaniem raka piersi. Wiele badań poświęconych jest związkowi pomiędzy stosowaniem COC a wystąpieniem raka szyjki macicy. J. Smith wraz z zespołem, dokonali meta-analizy większości z tych badań i na tej podstawie ustalili, że istnieje niewielki pozytywny związek statystyczny pomiędzy stosowaniem COC (szczególnie przez dłuższy czas) a występowaniem raka szyjki macicy.

Rak jajnika, to schorzenie o najgorszych rokowaniach wśród nowotworów narządu rodowego u kobiet. Jednakże ryzyko wystąpienia tego nowotworu u kobiet stosujących COC jest o 40% niższe niż u kobiet nie stosujących antykoncepcji hormonalnej, a stopień ochronnego działania COC jest proporcjonalny do czasu stosowania tej metody antykoncepcji.

Istnieją także mocne dowody naukowe, że ryzyko wystąpienia raka endometrium jest także znacznie niższe u kobiet stosujących COC, w porównaniu z nie stosującymi tych leków hormonalnych.

Słowa kluczowe: **środki antykoncepcyjne doustne – działanie szkodliwe /
/ środki antykoncepcyjne hormonalne – działanie szkodliwe /
/ nowotwory etiopatogeneza / estrogeny – działanie szkodliwe /
/ progestageny – działanie szkodliwe / czynniki ryzyka /**

Adres do korespondencji:

Ośrodek Badań nad Płodnością i Niepłodnością
00-845 Warszawa, ul. Łucka 2/4/6,
e-mail: medardlech@poczta.onet.pl

Otrzymano: 26.04.2007

Zaakceptowano do druku: 18.07.2007

Abstract

COCs (combined oral contraceptives) remain the most widely used effective and reversible means of family planning. Their beneficial effects are well documented, but many questions are still raised concerning a possible association between the use of COCs and the development of cancer. The authors provide a broad and up-to-date review of the literature regarding the relation between COC use and carcinogenesis in reproductive organs.

Studies have not unequivocally confirmed that such a relation exists with regard to breast cancer. Much research has been focused on the COCs usage and its positive connection with the incidence of cervical cancer; most of it was done by J. Smith. This author confirmed the existence of a weak relation between COCs and the development of cervical carcinoma, especially in women using COCs for longer periods.

Ovarian carcinoma has the worst prognosis of all cancers of reproductive organs in women. Nonetheless, the risk of developing ovarian cancer in women using COCs is at least 40% smaller than in other women; the degree of protection given by COCs being proportional to the duration of use of this form of contraception.

Scientific data proved convincingly that the risk of endometrial cancer is smaller in COCs users than in women who never took COCs.

Key words: **contraceptives oral-adverse effects / breast neoplasms – chemically induced / genetic predisposition to disease /**

Wstęp

Dwuskładnikowa antykoncepcja hormonalna, to najpopularniejsza forma spośród wysoce skutecznych i odwracalnych metod planowania rodziny. Mechanizm działania polega przede wszystkim na hamowaniu owulacji. Zarówno komponenta progestagenowa jak i estrogenowa działają hamująco na wydzielanie gonadotropin przez przysadkę mózgową, a to z kolei hamuje owulację. Progestagen zmienia właściwości fizyko-chemiczne śluzu szyjkowego w ten sposób, że staje się on trudno przepuszczalny dla plemników. Dodatkowo jeszcze ta sama komponenta tabletek powoduje, że w *endometrium* nie dochodzi do powstawania tzw. okienek implantacyjnych, co zapobiega możliwości implantacji blastocysty. Być może, że progestagen może także zaburzać funkcję wydzielniczą i perystaltykę jajowodów [1]. Korzyści wynikające ze stosowania dwuskładnikowych tabletek antykoncepcyjnych (*combined oral contraception* – COC) są szeroko znane; ograniczenie liczby ciąż niepożądanych i aborcji oraz zmniejszenie się częstości występowania ciąż pozamacicznych, torbieli i raka jajnika, endometriozy i raka trzonu macicy, łagodnych zmian w piersiach i wiele innych [2]. Wśród niekorzystnych zmian powodowanych przez COC wymienia się zwiększenie ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy i raka gruczołu piersiowego. W składzie COC znajduje się także silny estrogen syntetyczny jakim jest etynyloestradiol, który powoduje jednak spadek stężenia endogennych estrogenów dostępnych dla organizmu kobiety. Etynyloestradiol [3] może stać się słabym substratem do powstawania semichinonów (metabolitów estrogenów mogących uszkadzać DNA), ale z drugiej strony, organizm ludzki posiada wiele mechanizmów powodujących unieczynnianie semichinonów i dlatego właśnie bardzo trudne jest zarówno udowodnienie jak i zaprzeczenie tezy mówiącej o związku przyczynowo-skutkowym pomiędzy działaniem estrogenów i kancerogenezą.

COC są dostępne w większości krajów świata od lat sześćdziesiątych XX wieku, równoległe do zwiększania się liczby kobiet stosujących tę metodę, zarówno prasa naukowa jak i popularna przynosiły dużo nowych informacji mówiących o korzyściach i niebezpieczeństwach, wynikających z jej stosowania.

Możliwości zwiększania się ryzyka wystąpienia nowotworów u użytkowniczek COC jest jednym z najpoważniejszych problemów przed jakimi stają naukowcy, lekarze i ich pacjentki.

Ryzyko raka piersi

Wyniki badań nie dostarczają jednoznacznego potwierdzenia związku pomiędzy przyjmowaniem COC a występowaniem raka piersi opublikowana w roku 1996 [4]. Meta-analiza 54 badań poświęconych temu zagadnieniu, dostarcza chyba najważniejszych danych dotyczących tego problemu. Badacze porównali dane od 53.297 kobiet z rakiem piersi z informacjami dotyczącymi grupy kontrolnej liczącej ponad sto tysięcy kobiet; ryzyko względne (*relative risk* – RR) rozpoznania raka piersi u kobiet aktualnie stosujących COC wynosiło 1,24. Zmniejszało się ono wraz z wydłużaniem się okresu od odstawienie tabletek; do 1,16 po 1-4 latach do 1,07 po 5-9 latach od odstawienia COC. Nie stwierdzono podwyższonego ryzyka (RR) raka piersi u kobiet, które odstawiły COC w okresie 10 i więcej lat przed włączeniem do badania.

Autorzy podkreślili, że na wyniki tej meta-analizy mogły mieć wpływ czynniki zakłócające takie jak: wiek, w którym kobiety po raz pierwszy zaczęły przyjmować COC i całkowity okres (w latach) przyjmowania tabletek. Dzięki temu badaniu stwierdzono, że rak piersi zdiagnozowany u kobiet stosujących COC był z zasady mniej zaawansowany (i tylko bardzo rzadko dotyczył już także innych narządów) niż u kobiet nigdy nie stosujących tabletek.

Dodatkowo jeszcze stwierdzono, że ryzyko raka piersi nie było zależne ani od dawki estrogenów w stosowanych COC, ani od całkowitego okresu stosowania tabletek. Jeżeli porówna się ryzyko raka piersi u kobiet stosujących COC z ryzykiem rodzinnym (kobiet, których jedna lub dwie bliskie krewne zachorowały na raka piersi), to ten drugi parametr jest wielokrotnie silniej związany ze zwiększaniem się narażenia na to zachorowanie [5].

W badaniu opublikowanym w JAMA [6], dokonano oceny ryzyka raka piersi u kobiet z rodzinnym ryzykiem występowania tej choroby. Stwierdzono, że u tych kobiet ryzyko wystąpienia raka piersi było znamienne podwyższone, a dodatkowo jeszcze, stosowanie przez nie COC zwiększało

Dwuskładnikowa antykoncepcja hormonalna a ryzyko wystąpienia raka narządów płciowych

jednak ryzyko wystąpienia tej choroby. Ale to zwiększone ryzyko stwierdzono tylko u kobiet, które stosowały COC do roku 1975 (kiedy to dostępne były jedynie starsze typy tabletek, zawierające wyższe dawki hormonów). Wyniki nowszych badań nie potwierdzają by stosowanie COC zwiększało ryzyko zachorowania na raka piersi nawet u kobiet z obciążonym wywiadem rodzinnym [7, 8].

W badaniu *Royal College of General Practitioners* [9] przeprowadzono długofalową – trwającą ponad 25 lat (1968-1993) – analizę śmiertelności w kohortach liczących po 23 tysiące kobiet stosujących COC i 23 tysiące kobiet, które nigdy nie stosowały COC. W pierwszej kohorcie (stosujących COC) standaryzowany współczynnik śmiertelności z powodu raka piersi miał wartość 87, ten sam współczynnik w drugiej kohorcie miał wartość 81. Ryzyko zgonu w wyniku raka piersi było nieco większe, a współczynnik RR (ryzyko względne) dla stosujących COC wynosił 1,1 (95% CI; 0,8-1,4). Jednakże całkowite ryzyko zgonu (wszystkie przyczyny zgonu) dla kobiet stosujących i nie stosujących COC było identyczne (RR=1,0). Również i w tym badaniu na nieznacznie podwyższone ryzyko zgonu w grupie stosujących COC pewien wpływ mógł mieć fakt, że znakomita większość użytkowniczek COC korzystała ze „starych” tabletek antykoncepcyjnych zawierających wyższe dawki estrogenów. Zwraca uwagę fakt, że nawet badania, które wykrywają zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet przyjmujących hormony, paradoksalnie wskazuje na lepsze wyniki leczenia i przeżywalność takich pacjentek [10].

Związek pomiędzy stosowaniem estrogenów a występowaniem raka piersi u kobiet w wieku pomenopauzalnym był również przedmiotem dociekań w *Women's Health Initiative and The One Million Women Study*, ale temat ten był już bardzo szeroko omawiany w ostatnich latach i ciągle jest jeszcze daleko do ostatecznych ustaleń w tej sprawie [11, 12].

Oddzielnym tematem jest związek pomiędzy stosowaniem COC a rakiem piersi u nosicielek zmutowanych genów BRCA1 i BRCA2. W większości publikacji twierdzi się, że związek taki istnieje w przypadku nosicielek mutacji BRCA1 (ale nie w przypadku nosicielek mutacji BRCA2!) [13,14]. Najnowsze badania na ten temat [15] nie tylko nie potwierdzają takiego związku, ale wręcz wykazują zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka piersi u nosicielek genu BRCA1, stosujących niskodawkową COC. Jeszcze nie wiadomo czy te ostatnie wyniki badań zostaną potwierdzone, ale ze względu na fakt, że mutacje genu BRCA1 występują tylko w 0,25% populacji kobiet (1:400), to żadne zespoły ekspertów nie proponują, by u kobiet zamierzających stosować COC konieczne było wykonywanie badań w celu wykrycia mutacji genu BRCA1 [16]. Niektórzy eksperci, pewni że stosowanie COC może mieć najwyżej bardzo słaby (jeżeli w ogóle) związek z zachorowaniem na raka piersi, kwestionują nawet konieczność badań palpacyjnych gruczołu piersiowego u stosujących ten rodzaj antykoncepcji [17]. Taki pogląd może oczywiście budzić pewne kontrowersje, bo przecież badanie piersi wchodzi w zakres każdego badania profilaktycznego u kobiet.

Mimo korzystnych wyników badań, nadal wśród wielu lekarzy i kobiet, które mogłyby stosować COC zakorzeniona jest, nieproporcjonalna do ryzyka, i w dużej mierze nieuzasadniona, wielka obawa przed rakiem piersi jako konsekwencja antykoncepcji hormonalnej [18, 19].

Ryzyko raka szyjki macicy

Ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy jest pochodną wielu czynników, wśród nich istotną rolę pełnią zachowania seksualne (wczesne rozpoczynanie życia seksualnego, liczni partnerzy) i narażenie na zakażenia wirusowe (wirus brodawczaka ludzkiego – HPV).

Zagadnieniu wpływu stosowania COC na występowanie raka szyjki poświęcono już wiele badań naukowych, a większość z nich zebrał i przeanalizował zespół kierowany przez J. Smitha [20]. Wynik tej pracy potwierdził słaby związek pomiędzy COC a występowaniem raka szyjki macicy, w szczególności dotyczy to miało kobiet stosujących COC przez dłuższy czas. Natychmiast po opublikowaniu tych danych, w najważniejszych periodykach naukowych pojawiła się fala krytyki metodologii wyników tego badania. K. Miller wraz ze współpracownikami [21] powtórnie przeanalizowali materiał wykorzystany przez Smitha i na podstawie swoich obliczeń doszli do wniosku, że Smith ze współpracownikami, stwierdzili jedynie związek pomiędzy stosowaniem COC a rakiem szyjki macicy, ale nie udało się im udowodnić, że zachorowania na raka szyjki macicy były skutkiem działania hormonów zawartych w COC.

Z innych badań wiadomo jak wielki wpływ na występowanie raka szyjki macicy mają zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego [22], i co jest oczywiste, że kobiety stosujące COC (aktywne seksualnie i rzadko stosujące dodatkowe metody barierowe) są bardziej narażone na ryzyko raka szyjki macicy niż kobiety nie współżyjące. Także kobiety stosujące antykoncepcyjne metody barierowe są mniej narażone na ryzyko infekcji HPV i ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy.

Ogromna ilość badań naukowych poświęconych temu zagadnieniu jest bardzo trudna do interpretacji, co wynika głównie ze stosowania niejednorodnych metod badawczych i potencjalnego wpływu czynników zakłócających na wyniki tych badań (między innymi częstość odbywania stosunków seksualnych, liczba partnerów seksualnych, stosowanie lub nie stosowanie metod barierowych i wpływ innych czynników środowiskowych). Tak czy inaczej, jeżeli istnieje związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy stosowaniem COC a występowaniem raka szyjki macicy, to COC tylko w niewielkim stopniu może być odpowiedzialne za zwiększenie tego ryzyka. Biorąc pod uwagę, że inwazyjny rak szyjki macicy jest chorobą, której w dużej mierze, można zapobiec, to u wszystkich kobiet, a szczególnie u kobiet stosujących COC, powinno się wykonywać systematyczne badania cytologiczne [22], które są uznawanym sposobem rozpoznawania stanów przedrakowych i raka szyjki macicy we wczesnej fazie rozwojowej. Korzystanie z antykoncepcji hormonalnej wymaga okresowych wizyt w gabinetach ginekologicznych. Każda taka wizyta jest okazją do wykonywania badań profilaktycznych, a dzięki temu stosowanie COC nie tylko nie powinno się przyczynić do zwiększenia, ale wręcz przeciwnie, powinno spowodować zmniejszenie się liczby rozpoznawanych inwazyjnych raków szyjki macicy.

Oddzielną sprawą jest możliwość stosowania szczepień zapobiegających zakażeniom HPV [23], które z pewnością częściej będą stosowane u kobiet regularnie uczęszczających na badania ginekologiczne niż u korzystających z tej opieki sporadycznie.

Ryzyko raka *endometrium* i raka jajnika

Rak jajnika ma najgorsze rokowanie w porównaniu ze wszystkimi innymi nowotworami narządu rodnegu u kobiet. Ryzyko zachorowania na raka jajnika przez kobiety stosujące COC jest co najmniej o 40% mniejsze niż u pozostałych kobiet [24, 25, 26]. Stopień ochronnego działania hormonów zawartych w COC jest wprost proporcjonalny do długości okresu stosowania tego rodzaju antykoncepcji. Korzystne różnice w zachorowalności na raka jajnika daje się zaobserwować jeszcze 15 lat (a nawet dłużej) od zakończenia stosowania tego rodzaju antykoncepcji. Znaczne zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka jajnika u kobiet stosujących COC występuje zarówno w grupie kobiet nie będących nosicielkami zmutowanych genów BRCA1/2, jak i w grupie nosicielek tych genów [27].

Rak jajnika jest zwykle rozpoznawany w późnej fazie rozwoju, kiedy szanse na wyleczenie są już niewielkie. Dlatego więc profilaktyczne działanie antykoncepcji hormonalnej ma szczególne znaczenie, ponieważ nie dysponujemy nadającą się do powszechnego użytku, technologią umożliwiającą wczesne rozpoznawanie i leczenie tej choroby.

Najnowsze badania [28] przynoszą dowody na to, że nawet krótki okres stosowania COC może znacząco obniżyć ryzyko wystąpienia raka jajnika.

Rokowania w raku *endometrium* nie są tak niepomyślnie jak przy raku jajnika, jednakże ten pierwszy nowotwór występuje znacznie częściej i dlatego redukcja liczby nowych przypadków tej choroby ma wielkie znaczenie dla zdrowia publicznego. Badania naukowe dostarczają przekonujących dowodów na to, że ryzyko zachorowania na raka *endometrium* jest mniejsze u kobiet stosujących COC niż u kobiet, które nigdy nie stosowały tej metody antykoncepcji.

U kobiet stosujących COC ryzyko wystąpienia raka *endometrium* zmniejsza się o (1) 56% i (2) 72%; odpowiednio u kobiet stosujących tę metodę przez co najmniej 4 lata i przez 12 lat [29]. Wydaje się, że efekt ochronny działania hormonów zawartych w COC może utrzymywać się nawet przez 15-20 lat od odstawienia tabletek i jest największy u kobiet o potencjalnie największym ryzyku zachorowania na raka *endometrium* (u nieródek oraz u kobiet, które przeżyły małą liczbę porodów).

Tabela I. Wpływ stosowania dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej na ryzyko wystąpienia raka narządów płciowych u kobiet.

Rodzaj raka	Zmniejszenie ryzyka	Zwiększenie ryzyka
Rak jajnika	40% zmniejszenie	
Rak <i>endometrium</i>	56-72% zmniejszenie	
Rak piersi		Nieznaczne zwiększenie* (odsetek trudny do ustalenia)
Rak szyjki macicy		Nieznaczne zwiększenie* (odsetek trudny do ustalenia)

* najprawdopodobniej

Dyskusja

Trzeba przyznać, że znakomita większość obserwacyjnych badań prospektywnych i retrospektywnych, dotyczących wpływu stosowania COC na występowanie raka narządu rodnegu u kobiet, przeprowadzana była na pacjentkach przyjmujących pigułki antykoncepcyjne zawierające dość duże dawki (powyżej 35 µg) etynyloestradiolu i progestagenu „starszej generacji”. Nowe doniesienia [30] dostarczają informacji, że np. stopień profilaktycznego działania COC zapobiegającego rakowi jajnika może zależeć od rodzaju i dawki progestagenu zawartego w jednej pigułce antykoncepcyjnej, i że korzystniejsze działania pod tym względem mają COC zawierające „słabsze progestagenu” i niższe dawki (<35µg) etynyloestradiolu. Można sądzić, że wraz z upływem czasu będziemy dowiadywali się, że nowe COC będą jeszcze skuteczniejsze w redukcji ryzyka występowania raka narządu rodnegu u kobiet.

Jak wynika z tabeli I, stosowanie COC zmniejsza ryzyko wystąpienia bardzo groźnych chorób nowotworowych narządu rodnegu u kobiet. Jeżeli doda się jeszcze, że ryzyko zachorowania na raka okrężnicy jest mniejsze u kobiet kiedykolwiek stosujących COC niż u pozostałych [31], to obraz korzystnego działania COC będzie jeszcze wyraźniejszy.

Na podstawie przedstawionej literatury światowej stwierdza się, że w niektórych chorobach nowotworowych (rak piersi i rak szyjki macicy) stosowanie antykoncepcji hormonalnej może mieć niewielki efekt promujący te schorzenia, ale może się także zdarzyć, że w najbliższych latach przeprowadzone będą badania, które dostarczą przekonujących dowodów klinicznych na temat roli (lub braku takiej roli) syntetycznych hormonów płciowych w zwiększaniu (lub zmniejszaniu) zachorowań na raka piersi i raka szyjki macicy.

Być może właśnie wyniki najnowszych badań R. Victory i współpracowników [32] oraz jeszcze inne przyszłe badania przechyla szalę i wyjaśnią ostatecznie nierozstrzygnięte jeszcze kwestie w tym zakresie. R. Victory w czasie 60-tego Kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Reprodukcyjnej przedstawił analizę bazy danych jaka wykorzystana była uprzednio w (tak niekorzystnym dla podawania syntetycznych hormonów w hormonalnej terapii zastępczej) badaniu WHI. Na podstawie tej analizy stwierdzono, że stosowanie COC istotnie zmniejszało całkowitą zachorowalność na wszystkie nowotwory, na raka *endometrium* i na raka jajników.

Stwierdzono również, że stosowanie COC nie miało istotnego wpływu na zachorowalność na raka piersi. Pozostaje mieć tylko nadzieję, że niedługo przeprowadzone będą następne badania, które ostatecznie potwierdzą wyniki badań R. Victory i zamkną „księgę fobii raka powodowanego przez tabletki antykoncepcyjne”.

Dwuskładnikowa antykoncepcja hormonalna a ryzyko wystąpienia raka narządów płciowych

Piśmiennictwo

1. Hatcher R, Trussel J, Stewart F, [et al.]. Contraception technology, 16th revised edition. New York: *Irvington Publishers*, 1994.
2. Szamatowicz M. Antykoncepcja hormonalna u progu XXI wieku, *Wiad Położ-Ginekol*. 2000, 1, 45-56.
3. Service R. New role for the estrogen in cancer? *Science*. 1998, 279, 1631-1633.
4. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*. 1996, 347, 1713-1727.
5. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2001, Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease, *Lancet*. 358, 1389-1399.
6. Grabrick D, Harmann L, Cerhan J, [et al.]. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *JAMA*. 2000, 284, 1791-1798.
7. Heimdal K, Skovlund E, Moller P. Oral contraceptives and risk of familial breast cancer, *Cancer Detect Prev*. 2002, 26, 23-27.
8. Marchbanks P, McDonald J, Wilson H, [et al.]. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2002, 346, 2025-2032.
9. Beral V, Hermon C, Kay C, [et al.]. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up cohort of 46 000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ*. 1999, 318, 96-100.
10. Verheul H, Coellinck-Bennink H. Effects of estrogens and hormone replacement therapy on breast cancer risk and on efficacy of breast cancer therapies. *Maturitas*. 2000, 36, 1-17.
11. Kenemans P, Van der Mooren J. The breast and post-menopausal hormone therapy: the risk in perspective, *Gynaec Forum*. 2004, 9, 15-17.
12. Speroff L. Spojrzenie z dystansu na raport WHI dotyczący raka sutka, *Ginekol Dypł*. 2004, 6, 55-59.
13. Pujol P, This P, Noruzinia M, [et al.]. Are the hereditary forms of BRCA 1 and BRCA 2 breast cancer sensitive to estrogens? *Bull Cancer*. 2004, 91, 583-591.
14. Narod S, Dube M, Klijn J, [et al.]. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2, mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2002, 94, 1173-1179.
15. Milne R, Knight J, John E, [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.
16. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące ryzyka dziedzicznie uwarunkowanego zachorowania na raka gruczołu sutkowego i jajnika. *Ginekol Dypł*. 2006, 8 wyd. spec., 100-101.
17. Scott A, Glassier A. Re routine breast and pelvic examinations necessary for women starting combined oral contraception? *Hum Reprod Update*. 2004, 10, 449-452.
18. Westhoff C. Breast cancer risk: perception versus reality. *Contraception*. 1999, 59, suppl 1, 255-285.
19. Bucholc M, Łępecka-Klusek C, Pilewska A, [et al.]. Ryzyko zachorowania na raka piersi w opinii kobiet, *Ginekol Pol*. 2001, 72, 1460-1464.
20. Smith J, Green J, Berrington de Gonzalez A, [et al.]. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet*. 2003, 361, 1159-1167.
21. Miller K, Blumenthal P, Blanchard K. Oral contraceptives and cervical cancer: critique of a recent review. *Contraception*. 2004, 69, 347-351.
22. Moreno V, Bosch F, Munoz N, [et al.]. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002, 359, 1085-1092.
23. Spaczyński M, Nowak-Markwitz E, Basta A, [et al.]. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące szczepienia przeciwko zakażeniu HPV. *Ginekol Pol*. 2007, 78, 185-190.
24. Crosignani P, Vegetti W, Bianchedi D. Hormonal contraception and ovarian pathology. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 1997, 2, 207-211.
25. Ness R, Grisso J, Vergona R, [et al.]. Oral contraceptives, other methods of contraception, and reduced risk for ovarian cancer. *Epidemiology*. 2001, 12, 307-312.
26. Bosetti C, Negri E, Trichopoulos D, [et al.]. Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk. *Int J Cancer*. 2002, 102, 262-265.
27. Narod S, Risch H, Moslehi R, [et al.]. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med*. 1998, 339, 424-428.
28. Greer J, Modugno T, Allen G, [et al.]. Short term oral contraceptives use and the risk of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol*. 2005, 162, 66-72.
29. Schlesselman J, Collins J. The influence of steroids on gynecologic cancers. Estrogens and progestogens in clinical practice. Edited by Fraser I, Jansen R, Lobo R. London: *Churchill Livingstone*. 1998, 831-864.
30. Lurie G, Thompson P, McDuffe K, [et al.]. Association of estrogen and progestin potency of oral contraceptives with ovarian carcinoma risk. *Obstet Gynecol*. 2007, 109, 597-607.
31. Tajada M, Nerin J, Ruiz M, [et al.]. Liver adenoma and focal nodular hyperplasia associated with oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2001, 6, 227-230.
32. Victory R, Souza C, Diamond M, [et al.]. Reduced cancer risks in oral contraceptive users: Results from the Women's Health Initiative. *Fertil Steril*. 2004, 82, suppl 2, S104-S105.