

ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОФИЛАКТИКА РАКА. Часть II.

Белялова Н.С., Белялов Ф.И.

Клиническая медицина 2005;12:20-4.

Резюме

В данном обзоре рассматриваются факторы риска и меры профилактики рака кожи, молочной железы, шейки матки, предстательной железы, а также общие меры по профилактике рака. Из общих факторов риска рака наибольшее значение имеют факторы окружающей среды. Известно, что смертность от рака можно снизить на две трети случаев благодаря общим профилактическим мероприятиям. Среди них следует отметить отказ от курения, правильное питание, физические нагрузки и поддержание нормальной массы. Таким образом, выявление факторов риска и совместная работа с пациентом по их устранению является важной задачей врача любой специальности.

Ключевые слова: факторы риска рака, профилактика рака, риск рака, рак кожи, рак молочной железы, рак шейки матки, рак предстательной железы.

Summary

Skin, breast, cervix and prostate cancers and the common preventive measures are considered in this article. The environment factors have the most influence on the cancerogenesis. It is known, that cancer mortality could be decreased on two-third by the common preventive measures. Among them tobacco use preventive, correct nutrition, physical activity, maintain a healthful weight throughout life. Thus, risk factors detection and collaboration with patient on their elimination are the important objective of any doctor.

Key words: risk factors of cancer, cancer prevention, skin cancer, breast cancer, cervix cancer, prostate cancer.

В первой части статьи представлены факторы риска и профилактика рака легкого, колоректального рака и рака желудка. В продолжение этой темы во второй части будут рассмотрены рак кожи, молочной железы, шейки матки и предстательной железы, а также описаны общие мероприятия по профилактике рака.

Рак кожи

Раса. Риск заболевания у белых составляет 9,2 на 100 000, у латиноамериканцев – 1,9 на 100 000, у негров и уроженцев Азии – 0,7 -1,2 на 100 000 (1). Риск рака кожи также повышен у уроженцев Кавказа после 20 лет.

Пигментные поражения. Риск меланомы повышен в 2-3 раза при наличии диспластического или атипичного невуса и нескольких крупных обычных невусов, а при наличии нескольких диспластических невусов риск повышен в 5 раз и более (2). По сравнению с людьми, имеющими менее 10 обычных невусов, у тех, кто имеет 11–50, 51–100 и более 100 обычных невусов, риск повышен в 1.7–1.9, 3.2–3.7, 7.6–7.7 раз, соответственно (3). Менее, чем у 5% населения имеются потенциально злокачественные невусы, из которых развивается до 40% случаев всех меланом (4).

Семейный анамнез. У пациентов с редким синдромом семейных атипичных родинок и меланомы риск меланомы повышен в 100 раз или более, а общий риск в течение жизни может достигать 100% (5). При наличии семейного или индивидуального анамнеза рака кожи, особенно меланомы, риск заболевания также повышен.

Внешние признаки. Риск рака кожи выше у плохо загорающих людей, имеющих веснушки, светлый цвет кожи и глаз, белокурые или рыжие волосы (6).

Инсоляция. В нескольких когортных исследованиях и исследованиях “случай-контроль” показано, что рак кожи связан с воздействием солнечного излучения (7-9). Причем суммарная доза полученного солнечного излучения находится в прямой связи с риском базальноклеточного и сквамозноклеточного рака, а риск меланомы зависит от

периодического пребывания на солнце, которое играет особенно важную роль в детском и подростковом возрасте.

Роль периодического пребывания на солнце как фактора риска меланомы показана в двух мета-анализах исследований “случай-контроль”, в то время как постоянное воздействие Солнца оказалось статистически достоверным защитным фактором (10,11).

Из существующих 19 исследований случай-контроль в 6 обнаружена положительная связь между использованием аппаратуры для загара и меланомой. Особенно опасно использование аппаратуры для загара в детском и подростковом возрасте, когда риск получения ожога выше. Известно, что у лиц, получивших тяжелые солнечные ожоги в детстве повышен риск меланомы впоследствии (6).

Профилактика рака кожи

Данные рандомизированных исследований:

Риск солнечного кератоза (предшественника сквамозноклеточного рака) и сквамозноклеточного рака снижается при использовании солнцезащитных препаратов и зависит от количества используемого препарата (12-14). Серьезных исследований о влиянии профилактических мер на развитие сквамозноклеточного и базальноклеточного рака нет.

Изотретиноин и бета-каротин не снижают риск сквамозноклеточного и базальноклеточного рака, а селен может даже повысить риск сквамозноклеточного рака (16).

Данные когортных и “случай-контроль” исследований:

По данным мета-анализа достоверной связи между использованием солнцезащитных препаратов и риском меланомы не выявлено (15). Отсутствие профилактического эффекта можно объяснить удлинением времени пребывания на солнце (16).

Профилактика ожогов, особенно в детском и подростковом возрасте, может уменьшить риск меланомы (16).

Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований о влиянии профилактических мероприятий на рак кожи, связь рака кожи с солнечным излучением позволяет рекомендовать ограничение пребывания на солнце в качестве первичной профилактики рака кожи. Профилактические мероприятия становятся особенно актуальными среди пациентов с повышенным риском рака кожи. Ведущие медицинские организации в качестве первичной профилактики рака кожи рекомендуют следующие мероприятия:

1. Избегать пребывания на солнце в период с 10 до 16 часов.
2. Ношение защищающей одежды (широкополые шляпы, длинные брюки, солнцезащитные очки).
3. Использование солнцезащитных кремов, блокирующих ультрафиолетовые лучи типа А и В (с фактором защиты 15 и выше). Использование солнцезащитных средств не заменяет ограничения пребывания на солнце. У людей, использующих солнцезащитные средства, риск меланомы может быть выше за счет увеличения времени пребывания на солнце.
4. Отказ от использования аппаратуры для загара (6,16).

В качестве меры вторичной профилактики может быть полезен регулярный самоосмотр, особенно в группе высокого риска.

Рак молочной железы

Пол, возраст. Ведущими факторами риска рака молочной железы являются женский пол и возраст после 50 лет. Рак молочной железы относится к гормонально-зависимым опухолям. Согласно эпидемиологическим данным, женщины в 150 раз чаще болеют раком молочной железы, чем мужчины. Удаление яичников может снизить риск развития рака до 75%, особенно у молодых и нерожавших женщин (17). В 76% случаев рак диагностируется после 55 лет (18). У 50% женщин с раком молочной железы, помимо пола и возраста, выявляют другие факторы риска.

Семейный анамнез. Предполагается, что 5-10% случаев рака молочной железы возникают вследствие наследственной передачи мутированных генов. Перекрестные исследования и исследования “случай-контроль” выявили 2-4 кратное повышение риска развития рака молочной железы среди женщин с наличием 1 или более родственника 1 степени родства с

данным заболеванием (19). Степень риска увеличивается параллельно количеству родственников с раком молочной железы, степени родства и возрасту установления диагноза (20).

Чем раньше установлен диагноз, тем выше вероятность генетической передачи заболевания: она составляет 33% у женщин до 30 лет, 13 % - у женщин от 40 до 50 лет и лишь 1% у женщин старше 80 лет (21). Кроме того, выявлены генетически обусловленные ассоциации рака различных локализаций. Семьи, в которых встречаются рак молочной железы и рак яичников, имеют повышенную вероятность наличия предрасполагающей к раку генетической мутации (40%), в сравнении с семьями, где встречается только рак молочной железы (7%) (22).

Пациент относится к группе повышенного риска наследственного рака молочной железы при наличии хотя бы одного признака из следующих (23):

1. Рак молочной железы в возрасте до 40 лет
2. Рак молочной железы и яичников у пациента или близкого родственника (первой, второй или третьей степени родства)
3. Рак молочной железы, ассоциированный со следующими видами рака у близкого родственника: рак молочной железы у мужчин, рак щитовидной железы, саркома, карцинома надпочечника, опухоли головного мозга, лейкемия/лимфома
4. Член семьи с известной мутацией в генах, ответственных за рак молочной железы.
5. Популяции высокого риска (например, частота носительства мутированных генов BRSA1/BRSA2 среди евреев-ашкенази составляет 1 на 50, тогда как в целом частота равна 1:800)

Пациентов группы повышенного риска по возможности следует направить на консультацию к специалисту по генетике рака с целью диагностики синдрома наследственного рака молочной железы/яичников, связанного с носительством мутированных генов BRSA 1 и BRSA2, синдрома Ли-Фраумени, обусловленного мутацией в гене TP53 или синдрома Каудена, вызванного мутацией в PTEN гене.

Наиболее распространенным и доступным для тестирования является синдром наследственного рака молочной железы/яичников. Пенетрантность при этом заболевании оценивается в пределах 56–85% для рака молочной железы и 16–65% для рака яичников (23). У женщин с данным синдромом повышен риск рака толстой кишки. У мужчин, главным образом носителей BRCA2, повышен риск рака молочной железы и, возможно, предстательной железы. Ведение синдрома наследственного рака молочной железы/яичников заключается в следующем (23):

- Обучение самообследованию, которое проводится ежемесячно с 18 лет.
- Осмотр специалистом 1 раз в 2 года, начиная с 25 лет.
- Ежегодная маммография с 25 лет.
- Трансвагинальное УЗИ с цветной доплерографией, исследование на СА-125 и тазовое обследование каждые 6 месяцев, начиная с 30-40 лет.
- Обсуждение необходимости специального лечения (профилактические мастэктомия, удаление яичников, химиопрофилактика).
- Для мужчин – носителей генов BRCA – рекомендуется рассмотреть целесообразность ежегодной маммографии, обучить и рекомендовать ежемесячное самообследование и регулярный осмотр специалиста.

Рак молочной железы в анамнезе. У женщин с анамнезом рака или карциномы *in situ* риск рака молочной железы составляет 0.6-1.0% в год (24).

Атипичная гиперплазия по результатам биопсии молочной железы. Относительный риск рака в этом случае равен 4-5 (19). Наличие рака молочной железы в анамнезе и атипичной гиперплазии предполагает проведение ежегодной маммографии с момента их обнаружения.

Фиброкистозная мастопатия, особенно при наличии клеточной пролиферации или атипии (25).

Воздействие ионизирующей радиации. Риск рака молочной железы у женщин, подвергнутых воздействию ионизирующей радиации на область груди в возрасте до 30 лет, может достигать 1% в год спустя 10 лет после воздействия (24).

Длительность детородного периода (ранние менструации, поздняя менопауза). Риск рака молочной железы выше на 20% при начале менструаций у девочек в 11 лет, в сравнении с девочками с началом менструаций в 14 лет (26).

При наступлении менопаузы в возрасте старше 55 лет риск рака молочной железы у женщин в 2 раза выше относительно женщин с менопаузой в возрасте до 45 лет (19).

Отсутствие беременностей, поздние первые роды. У нерожавших женщин и женщин с первыми родами после 35 лет риск рака молочной железы в 2 раза выше относительно женщин, родивших первого ребенка до 20 лет (26).

Заместительная гормонотерапия в постменопаузе эстрогенами или их комбинацией с прогестероном повышает риск рака молочной железы. Риск возрастает пропорционально длительности лечения и выше при комбинированной терапии (27). При проведении заместительной гормонотерапии в течение 5, 10 и 15 лет риск рака молочной железы увеличивается к 70 годам на 2, 6 и 12 дополнительных случаев на 1000 женщин, соответственно (28). Относительный риск одинаков у женщин с наличием и отсутствием семейного анамнеза рака молочной железы. Повышение риска инвазивного рака у женщин с заместительной гормонотерапией в постменопаузе составило 26% через 5,2 года лечения, абсолютный риск составил 8 случаев на 10 000 человек/лет и в целом риск лечения (учитывая снижение риска колоректального рака, рака эндометрия и переломов шейки бедра, а также повышение риска сердечно-сосудистых событий) перевешивал пользу (29).

Алкоголь. Злоупотребление алкоголем оказывает прямое дозозависимое влияние на риск рака молочной железы (26).

Кроме того, заболеваемость раком молочной железы связана с географическим, культурным, расовым, этническим, социально-экономическим положением.

Профилактика рака молочной железы

Данные рандомизированных исследований:

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов. Наиболее распространенным и изученным препаратом является тамоксифен. Его действие оказывает как вторичный, так и первичный профилактический эффект. Лечение тамоксифеном, однако, повышает риск развития рака эндометрия и тромбозов различных локализаций (глубоких вен голени, сосудов головного мозга, тромбоэмболии легочной артерии). Польза и риск назначения препарата должны быть тщательно взвешены (26).

Двусторонняя мастэктомия снижает риск рака груди на 90% у женщин с повышенным риском вследствие семейного анамнеза (26).

Маммография. Массовый скрининг при помощи маммографии вызывает снижение смертности от рака молочной железы и относится к мерам вторичной профилактики (24).

Данные когортных и “случай–контроль” исследований:

Физическая нагрузка снижает риск рака молочной железы в среднем на 30–40%, риск снижается в большей степени у молодых женщин и женщин с нормальной или ниже нормальной массой тела. Умеренные или интенсивные физические нагрузки в течение 45 минут или более, 5 или более раз в неделю могут в наибольшей степени уменьшить риск колоректального рака (30).

Диета, богатая бета-каротином, фолатами, витаминами А и С может предотвратить отрицательное влияние алкоголя.

Лактация. Продолжительное грудное вскармливание снижает риск рака молочной железы (31).

Таким образом, наиболее эффективными мероприятиями первичной профилактики рака молочной железы в общей популяции являются регулярные физические нагрузки с молодых лет, поддержание нормальной массы тела, рождение ребенка в молодом возрасте и продолжительная лактация.

Рак шейки матки

Папилломавирусная инфекция. Ведущим фактором развития преинвазивного и инвазивного рака шейки матки является папилломавирусная инфекция, передаваемая половым путем. У 95% женщин с инвазивным раком шейки матки находят вирус папилломы человека серотипов 16 и 18, а наличие этого вируса повышает риск рака шейки матки в 10 раз (32,33). Вместе с тем, у многих женщин с папилломавирусной инфекцией рак шейки матки никогда не развивается. Данное обстоятельство свидетельствует, что данная инфекция является необходимым, но не достаточным условием развития рака (34).

ВИЧ-инфекция связана с высокой частотой (до 40%) дисплазий и инвазивного рака шейки матки (35). В 1993 году эксперты Center for Disease Control добавили рак шейки матки в перечень СПИД-ассоциированных новообразований.

Умеренная дисплазия в мазке с шейки матки с окраской по Папаниколау в течение последних 5 лет повышает риск рака шейки матки (36).

Раннее начало половой жизни и многочисленные половые партнеры. Начало половой жизни в течение первого года от начала менструаций повышает относительный риск рака шейки матки в 16 раз. Наличие 6 и более половых партнеров в течение жизни повышает риск рака в 5 раз (36).

Низкий социально-экономический уровень повышает риск в 5 раз (36).

Курение связано с 2-кратным повышением риска и оказывает дозозависимое влияние (37,38).

Пероральная контрацепция. Прием пероральных контрацептивов свыше 5 лет повышает риск рака шейки матки в 1.2-1.5 раза. Хотя это можно объяснить эндоцервикальной гиперплазией, вызываемой контрацептивами, трудно исключить влияние других факторов (например, большого количества половых партнеров и низкой частоты барьерной контрацепции) (36).

Профилактика рака шейки матки

Данные когортных и “случай–контроль” исследований:

Использование барьерной контрацепции снижает риск рака шейки матки в среднем на 40%, как показано в 10 из 12 проведенных исследованиях. Снижение риска наблюдалось как при использовании презервативов, так и диафрагм. Дополнительное применение спермецидов усиливало защитное действие. Предполагается, что снижение риска опосредовано уменьшением частоты заболеваний, передающихся половым путем (36,39).

Диета. Высокое потребление витамина С на 30-50% снижает риск рака шейки матки (40).

Скрининг. Скрининговые мероприятия снижают заболеваемости раком шейки матки на 34–80% (41).

Таким образом, к общим мероприятиям рака шейки матки относятся профилактика папилломавирусной и ВИЧ–инфекции, отказ от курения, высокое содержание витамина С в диете и скрининговые мероприятия.

Рак предстательной железы

Наиболее важными факторами риска рака предстательной железы являются возраст, раса и семейный анамнез.

Возраст. Рак предстательной железы до 50 лет возникает очень редко. Более 75% случаев рака предстательной железы диагностируется у мужчин старше 65 лет и 90% смертей происходит в этом возрасте (42).

Раса. Риск рака предстательной железы наибольший у негров, средний – у белых и наименьший - у японцев (43).

Гормоны. Степень воздействия андрогенов на предстательную железу ассоциируется с развитием рака, что косвенно подтверждается отсутствием гиперплазии и рака предстательной железы у мужчин, кастрированных до наступления половой зрелости. Кроме того, расовые различия заболеваемости раком предстательной железы прямо пропорциональны уровню тестостерона и дигидротестостерона в плазме: наиболее высокий уровень гормонов наблюдается у негров, средний – у белых и наименьший – у японцев (44). Андрогенная депривация почти во всех формах приводит к инволюции предстательной железы, падению уровня простатического антигена в плазме, апоптозу рака предстательной железы и положительному клиническому ответу.

Семейный анамнез. Считается, что 5-10% случаев рака предстательной железы обусловлены врожденными генетическими факторами (45). В США у 15% мужчин с раком предстательной железы имеются родственники 1 степени родства с подобным заболеванием (46).

Мета-анализ 33 эпидемиологических исследований показал, что наличие семейного анамнеза рака предстательной железы повышает риск его развития в 1.7 – 5.1 раза. При наличии рака предстательной железы у 2 родственников 1 степени родства риск заболевания повышается в 5.1 раз, при диагностике заболевания у родственника 1 степени родства до 65 лет и после 65 лет – в 3.3 раза и 2.4 раза, соответственно, а при раке предстательной железы у родственника 2 степени родства – в 1.7 раз. Кроме того, риск повышается при наличии семейного анамнеза рака молочной железы и/или яичников в 1.7 раз, а при его сочетании с семейным анамнезом рака предстательной железы – 5.8 раз (47).

Питание. Диета с высоким содержанием животных жиров ассоциируется с повышенным риском рака предстательной железы и скоростью прогрессирования рака (48).

Курение повышает риск фатального рака предстательной железы.

Профилактика рака предстательной железы

Данные рандомизированных исследований:

Питание. Повышенное потребление фруктов и овощей ассоциировалось со снижением риска рака предстательной железы в некоторых исследованиях “случай–контроль”, однако, в рандомизированном исследовании диета с низким содержанием жиров и повышенным потреблением овощей, фруктов и растительных волокон не повлияла на частоту обнаружения простатического антигена (49).

Прием витамина Е и селена вызывает снижение риска рака предстательной железы. В отношении других витаминов и микроэлементов результаты противоречивые (48).

Данные когортных и “случай–контроль” исследований:

Ингибиторы альфа-редуктазы. Относительное снижение риска рака предстательной железы при использовании финастерида у пациентов старше 55 лет составило около 25%. Использование препаратов, применяющихся для гормональной терапии рака предстательной железы в качестве профилактического средства, в настоящее время неприемлемо вследствие большого количества побочных эффектов (сексуальная дисфункция, остеопороз, вазомоторный синдром) и высокой стоимости.

Химиопрофилактика. Имеются противоречивые данные об эффекте ликопена, фитоэстрогенов, изофлавоноидов, витамина Д, дифлюорометилорнитина (ингибитора биосинтеза полиаминов) на риск рака предстательной железы (48).

Таким образом, в настоящее время к мерам профилактики рака предстательной железы относятся отказ от курения, а также прием витамина Е и селена.

Общие меры по профилактике рака

Факторы окружающей среды имеют наибольшее влияние на риск рака. Благодаря правильному питанию, физической активности, борьбе с лишним весом и другим мероприятиям по изменению образа жизни можно на одну треть снизить смертность от рака. Еще 30% от всех случаев смерти, обусловленных раком, связывают с курением (18).

К общим мероприятиям по профилактике рака относятся, в первую очередь, отказ от курения, регулярные физические нагрузки, правильное питание и борьба с лишним весом, профилактика трансмиссивных заболеваний и заболеваний, передающихся половым путем, а также другие рекомендации по здоровому образу жизни. Кроме того, необходимо наблюдать и лечить предраковые заболевания и проводить массовый скрининг рака молочной железы, шейки матки, колоректального рака и кожи.

Питание, уровень физической активности и избыточная масса тела ассоциируются с риском развития или смерти от рака некоторых локализаций. Употребление большого количества овощей и фруктов ассоциируется со снижением риска рака ротовой полости, глотки, пищевода, легкого, желудка и, возможно, колоректального рака. Физическая активность снижает риск колоректального рака, рака молочной железы и эндометрия. Имеется связь между избыточной массой тела и повышенным риском рака эндометрия,

почки, печени, поджелудочной железы, колоректального рака, рака молочной железы и рака других локализаций.

ACS предлагает следующие общие мероприятия по профилактике рака, связанные с питанием и физической активностью:

1. Употреблять разнообразную пищу, с преобладанием растительных источников:
 - 5 или более раз в день в рационе должны присутствовать различные овощи и фрукты.
 - Цельные злаки предпочитать обработанным злакам и сахарам.
 - Ограничить потребление красного мяса, особенно обработанного и жирного.
 - Выбирать пищу, способствующую поддержанию нормальной массы тела.
2. Физическая активность:
 - Для взрослых – умеренные физические нагрузки в течение 30 минут или более, 5 или более раз в неделю.
 - Для детей и подростков – 60 минут в день умеренная или интенсивная физическая активность 5 раз в неделю.
3. Поддержание нормального веса в течение всей жизни.
4. Ограничение употребления спиртных напитков (30).

В настоящее время широко изучается эффективность различных программ по профилактике и прекращению курения. Показана эффективность следующих программ:

1. Школьные программы. В рандомизированном исследовании показана эффективность введения в школьную программу обучающих уроков по профилактике курения и других видов зависимости.
2. Общественные программы. Показана эффективность прекращения курения на рабочем месте, хотя результаты различных исследований дали противоречивые результаты.
3. Средства массовой информации. Эффективны короткие повторяющиеся публичные сообщения о вреде курения
4. Государственные программы. Повышение налогообложения табачной продукции и цен на табачные изделия эффективны как среди подростков, так и среди взрослого населения.
5. Медицинские программы. Показана эффективность бесед врача о вреде курения. Наиболее эффективны многократные (4 и более) беседы. Частота абстиненции повышается с длительностью проводимой врачом консультации, а также количеством врачей различных специальностей, проводящих беседы о вреде курения. Идентификация курения в медицинских документах повышает вероятность взаимодействия врача и пациента и приводит к повышению процента бросивших курить.

Показана положительная ассоциация всех видов психосоциальной помощи (профилактические беседы по телефону, групповое и индивидуальное консультирование) с процентом бросивших курить пациентов, эффективность повышается при одновременном применении различных видов психосоциальной помощи.

Психотерапевтическая помощь наиболее эффективна в следующих формах: практические консультации (навыки разрешения проблемы), социальная поддержка как часть терапии и после ее окончания, выработка отвращения к курению.

Имеются исследования, показавшие эффективность следующих лекарственных препаратов в прекращении курения и предотвращении рецидивов: антидепрессанты (бупропион, нортриптилин), никотин-содержащие средства, клонидин.

Учитывая огромное влияние окружающей среды и образа жизни на развитие рака, важнейшее значение в профилактике рака приобретает просветительная работа врача с пациентами.

Литература:

1. American Cancer Society. Cancer facts and figures for minority Americans--1991. Atlanta: American Cancer Society, 1991:5.
2. Screening for Skin Cancer. National Cancer Institute 2004. <http://www.cancer.gov/>.
3. Helfand M, Mahon S, Eden K. Screening for Skin Cancer. Systematic Evidence Review No. 2. AHRQ Publication No. AHRQ01-S002. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2001.
4. Rhodes AR. Melanocytic precursors of cutaneous melanoma. Estimated risks and guidelines for management. *Med Clin North Am* 1986;70:3-37.
5. Greene MH, Clark WH, Tucker MA, et al. High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi. *Ann Intern Med* 1985;102:458-465.
6. Counseling to Prevent Skin Cancer: A Summary of the Evidence. USPSTF. 2003. <http://www.ahcpr.gov/clinic/uspstfix.htm>.
7. Nelemans PJ, Groenendal H, Kiemeny LALM, et al. Effect of intermittent exposure to sunlight on melanoma risk among indoor workers and sun-sensitive individuals. *Environ Health Perspect* 1993;101:252-255.
8. Cascinelli N, Marchesini R. Increasing incidence of cutaneous melanoma, ultraviolet radiation and the clinician. *Photochem Photobiol* 1989;50:497-505.
9. Koh HK, Kligler BE, Lew RA. Sunlight and cutaneous malignant melanoma: evidence for and against causation. *Photochem Photobiol* 1990;51:765-779.
10. Nelemans PJ, Rampen FH, Ruiters DJ, Verbeek AL. An addition to the controversy on sunlight exposure and melanoma risk: a meta-analytical approach. *J Clin Epidemiol*. 1995;48(11):1331-1342.
11. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer*. 1997;73(2):198-203.
12. Cockburn J, Thompson SC, Marks R, Jolley D, Schofield P, Hill D. Behavioural dynamics of a clinical trial of sunscreens for reducing solar keratoses in Victoria, Australia. *J Epidemiol Community Health*. 1997;51(6):716-721.
13. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med*. 1993;329(16):1147-1151.
14. Green A, Williams G, Neale R, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;354(9180):723-729.
15. Westerdahl J, Olsson H, Masback A, Ingvar C, Jonsson N. Is the use of sunscreens a risk factor for malignant melanoma? (see comments). *Melanoma Res*. 1995;5(1):59-65.
16. Prevention of Skin Cancer. National Cancer Institute 2004. <http://www.cancer.gov/>.
17. Feinleib M: Breast cancer and artificial menopause: a cohort study. *J Natl Cancer Inst* 1968;41(2):315-329.
18. Cancer Facts & Figures 2004. ACS 2004. <http://www.cancer.org/>.
19. Pharoah PD, Day NE, Duffy S et al. Family history, age, and risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997;71:800-809.
20. Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ et al. Family history, age and risk of breast cancer. *JAMA* 1993;270:338-343.
21. USPSTF. Screening for Cervical Cancer. 1996. <http://www.ahcpr.gov/clinic/uspstfix.htm>.
22. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, et al.: BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997;336(20):1409-1415.
23. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast. National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology. v.2.2002.
24. Screening for Breast Cancer. National Cancer Institute 2004. <http://www.cancer.gov/>.
25. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312:146.
26. Prevention of Breast Cancer. National Cancer Institute 2003. <http://www.cancer.gov/>.

27. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al.: Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 283 (4): 485-91, 2000.
28. 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. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997;350(9084):1047-1059.
29. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;28(3):321-333.
30. Cancer Prevention & Early Detection Facts & Figures 2004. ACS 2004. <http://www.cancer.org/>.
31. Newcomb P, Storer B, Longnecker M, et al. Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 1994;330:81.
32. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al.: Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189(1):12-19.
33. Schiffman MH. Recent progress in defining the epidemiology of human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:394-398.
34. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al.: Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338(7):423-428.
35. Maiman M, Fruchter RG, Guy L, Cuthill S, Levine P, Serur E. Human immunodeficiency virus infection and invasive cervical carcinoma. *Cancer* 1993;71:402.
36. Health care guideline: cervical cancer screening. Institute for Clinical Systems Improvement. June 2002. <http://www.icsi.org/guide/cervic.pdf>.
37. La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, et al. Cigarette smoking and the risk of cervical neoplasia. *Am J Epidemiol* 1986;123:22-29.
38. Slattery ML, Robison LM, Schuman KL, et al. Cigarette smoking and exposure to passive smoking are risk factors for cervical cancer. *JAMA* 1989;261:1594-1598.
39. Counseling to Prevent Gynecological Cancer. USPSTF. 1996. <http://www.ahcpr.gov/clinic/uspstfix.htm>.
40. Schneider A, Shah K. The role of vitamins in the etiology of cervical neoplasia: an epidemiological review. *Arch Gynecol Obstet* 1989;246:1-13.
41. Sigurdsson K: Effect of organized screening on the risk of cervical cancer. Evaluation of screening activity in Iceland, 1964-1991. *Int J Cancer* 1993;54(4):563-570.
42. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Prostate Cancer: Recommendations and Rationale. *Ann Intern Med* 2002;137:915-916.
43. Ellis L, Nyborg H: Racial/ethnic variations in male testosterone levels: a probable contributor to group differences in health. *Steroids* 1992;57(2):72-75
44. Wu AH, Whittemore AS, Kolonel LN, et al.: Serum androgens and sex hormone-binding globulins in relation to lifestyle factors in older African-American, white, and Asian men in the United States and Canada. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4(7):735-741.
45. Genetics of Prostate Cancer. National Cancer Institute 2004. <http://www.cancer.gov/>.
46. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, et al.: Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990;17(4):337-347.
47. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H: Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003;97(8):1894-1903.
48. Prevention of Prostate Cancer. National Cancer Institute 2004. <http://www.cancer.gov/>.
49. Shike M, Latkany L, Riedel E, et al.: Lack of effect of a low-fat, high-fruit, -vegetable, and -fiber diet on serum prostate-specific antigen of men without prostate cancer: results from a randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20(17):3592-3598.