

ZARYS GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ

POD REDAKCJĄ JANINY MARKOWSKIEJ
I RADOSŁAWA MĄDREGO



TOM II

Wydanie II, uzupełnione



ZARYS GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ

termedia



ZARYS GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ

**POD REDAKCJĄ JANINY MARKOWSKIEJ
I RADOSŁAWA MĄDREGO**

TOM II

Zarys ginekologii onkologicznej

pod redakcją Janiny Markowskiej i Radosława Mądrego

©Stowarzyszenie do Walki z Chorobą Nowotworową przy Katedrze Onkologii UM w Poznaniu

Wszystkie prawa zastrzeżone.

Żaden z fragmentów książki nie może być publikowany w jakiegokolwiek formie bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Dotyczy to także fotokopii i mikrofilmów oraz nagrywania, a także rozpowszechniania za pośrednictwem nośników elektronicznych.

termedia

Termedia Wydawnictwa Medyczne
ul. Kleberga 2
61-615 Poznań
tel./faks +48 61 822 77 81
e-mail: termedia@termedia.pl
<http://www.termedia.pl>

Termedia Wydawnictwa Medyczne
Poznań 2015
Wydanie II, uaktualnione

Całość (tom I i II)
ISBN: 978-83-7988-138-3

Tom II
ISBN: 978-83-7988-137-6

Wydawca dołożył wszelkich starań, aby cytowane w podręczniku nazwy leków, ich dawki oraz inne informacje były prawidłowe. Wydawca ani autorzy nie ponoszą odpowiedzialności za konsekwencje wykorzystania informacji zawartych w niniejszej publikacji. Każdy produkt, o którym mowa w książce, powinien być stosowany zgodnie z odpowiednimi informacjami podanymi przez producenta. Ostateczną odpowiedzialność ponosi lekarz prowadzący.

Spis treści

Część V Trzon macicy – nowotwory pochodzenia nabłonkowego

Rozdział 1	Epidemiologia i etiopatogeneza raka endometrium Anna Markowska, Monika Pawałowska	11
Rozdział 2	Rak endometrium – czynniki prognostyczne i objawy Andrzej Witek	31
Rozdział 3	Diagnostyka endoskopowa trzonu macicy Andrzej Malinowski, Anna Sobczuk, Jacek R. Wilczyński	45
Rozdział 4	Czynniki prognostyczne i markery nowotworowe w raku endometrium Janina Markowska, Monika Pawałowska	69
Rozdział 5	Leczenie stanów przedrakowych błony śluzowej trzonu macicy Andrzej Malinowski, Anna Sobczuk, Jacek R. Wilczyński	83
Rozdział 6	Leczenie operacyjne nowotworów złośliwych trzonu macicy Andrzej Bieńkiewicz, Katarzyna Wójcik-Krowiranda	103
Rozdział 7	Radioterapia raka endometrium Jerzy Jakubowicz, Wiktor Szatkowski, Paweł Blecharz	115
Rozdział 8	Chemioterapia raka trzonu macicy Marta Smoter, Lubomir Bodnar	127
Rozdział 9	Leczenie hormonalne raka błony śluzowej trzonu macicy Artur J. Jakimiuk, Tadeusz Issat	137
Rozdział 10	Nowe, eksperymentalne metody leczenia raka trzonu macicy Lubomir Bodnar, Marta Smoter, Agnieszka Gąsowska-Bodnar	149
Rozdział 11	Jakość życia kobiet po leczeniu raka endometrium Artur J. Jakimiuk, Tadeusz Issat	165

Część VI Trzon macicy – nowotwory pochodzenia mezenchymalnego

Rozdział 1	Mięsaki macicy Anna Dańska-Bidzińska	175
Rozdział 2	Leczenie operacyjne chorych z mięsakami macicy Paweł Blecharz	191
Rozdział 3	Leczenie systemowe mięsaków macicy Radosław Kosobucki, Kazimierz Karolewski	201
Rozdział 4	Radioterapia nienabłonkowych nowotworów trzonu macicy Małgorzata Klimek	209
Rozdział 5	Nadzór po leczeniu chorych na mięsaki macicy Kazimierz Karolewski	213

Część VII Jajowód

Rozdział 1	Rak jajowodu Jan Kotarski, Wiesława Bednarek, Rafał Tarkowski	219
------------	--	-----

Część VIII Jajnik – nowotwory pochodzenia nabłonkowego

Rozdział 1	Epidemiologia i etiopatogeneza raka jajnika Anna Markowska	231
Rozdział 2	Histopatologia raka jajnika Andrzej Marszałek	241
Rozdział 3	Immunologia nowotworów jajnika Krzysztof Wiktorowicz, Mirosława Kaszkowiak, Jakub Żurawski	253
Rozdział 4	Objawy raka jajnika Włodzimierz Sawicki	281
Rozdział 5	Rak jajnika – diagnostyka obrazowa i ultrasonograficzna Jacek Suzin, Maria Szubert, Katarzyna Kowalczyk-Amico	285
Rozdział 6	Markery krążące w raku jajnika Dagmara Klasa-Mazurkiewicz, Łukasz Janas, Karolina Jaszczyńska-Nowinka	299
Rozdział 7	Czynniki prognostyczne w raku jajnika Anna Markowska, Karolina Jaszczyńska-Nowinka	311

Rozdział 8	Guzy jajnika o granicznej złośliwości Janina Markowska, Jacek Przemysław Grabowski, Wacław Śmiałka	319
Rozdział 9	Leczenie systemowe raka jajnika Radosław Mądry	329
Rozdział 10	Radioterapia raka jajnika Zbigniew Kojs, Paweł Blecharz	357
Rozdział 11	Hormonalna terapia zastępcza u pacjentek po leczeniu raka jajnika Włodzimierz Baranowski, Małgorzata Heydrych-Seweryn	365
Rozdział 12	Zasady leczenia operacyjnego raka jajnika Paweł Blecharz, Paweł Knapp, Janina Markowska	369
Rozdział 13	Chirurgia profilaktyczna Anna Markowska, Radosław Mądry	397
Rozdział 14	Nadzór po leczeniu Grzegorz Manyś, Marcin Mardas	407
Rozdział 15	Nowe terapie w raku jajnika Lubomir Bodnar, Agnieszka Gąsowska-Bodnar, Janina Markowska, Bartosz Kasprzak, Jacek Jan Sznurkowski	411
Część IX Jajnik – nowotwory pochodzenia nienabłonkowego		
Rozdział 1	Nowotwory germinalne jajnika Anita Chudecka-Głaz	435
Rozdział 2	Guzy sznurów płciowych i zrębu (guzy gonadalne) Marcin Mardas, Janina Markowska	463
Rozdział 3	Radioterapia germinalnych i gonadalnych nowotworów jajnika Janusz Sobotkowski, Andrzej Pietraszek, Joanna Piórkowska	473
Część X Jajnik – nowotwory przerzutowe		
Rozdział 1	Guzy przerzutowe jajnika Marcin Jędryka, Jan Kornafel	481
Część XI Trofoblast		
Rozdział 1	Ciążowa choroba trofoblastyczna Krzysztof Gawrychowski, Grzegorz Szewczyk, Wacław Śmiałka	503

Część XII Piers

Rozdział 1	Epidemiologia i etiopatogeneza raka piersi Rafał Matkowski	519
Rozdział 2	Profilaktyka raka piersi Rafał Matkowski, Bartłomiej Szynclarewicz	527
Rozdział 3	Patologia nowotworów piersi Jan Bręborowicz	535
Rozdział 4	Diagnostyka obrazowa raka gruczołu piersiowego Małgorzata Szpakowska, Ewa Wierchośławska	543
Rozdział 5	Surowicze markery nowotworowe w raku piersi Krzysztof Rożnowski	557
Rozdział 6	Klasyfikacja kliniczna raka piersi Piotr Tomczak	563
Rozdział 7	Miejsce biopsji w diagnozowaniu raka gruczołu piersiowego Dawid Murawa	569
Rozdział 8	Chirurgia raka gruczołu piersiowego Dawid Murawa, Beata Adamczyk, Paweł Murawa	575
Rozdział 9	Leczenie systemowe raka piersi Piotr Tomczak, Marzena Chajewska-Ciekańska	601
Rozdział 10	Kontrola po leczeniu raka piersi Maria Litwiniuk	615

Część XIII Nowotwory w ciąży

Rozdział 1	Nowotwory u kobiet w ciąży Stefan Sajdak, Anna Markowska, Witold Kędzia, Bogdan Michalski, Paweł Basta, Dagmara Klasa-Mazurkiewicz	623
Rozdział 2	Rak szyjki macicy w ciąży Witold Kędzia, Dagmara Klasa-Mazurkiewicz	625
Rozdział 3	Nowotwory jajnika w ciąży Anna Markowska, Stefan Sajdak	631
Rozdział 4	Rak piersi u kobiet w ciąży Paweł Basta	637
Rozdział 5	Nowotwory układu krwiotwórczego u kobiet ciężarnych Bogdan Michalski, Witold Kędzia, Sławomira Kyrz-Krzemień	651
Rozdział 6	Czerniak u kobiet w ciąży Witold Kędzia	659

Część V

Trzon macicy

**– nowotwory pochodzenia
nabłonkowego**

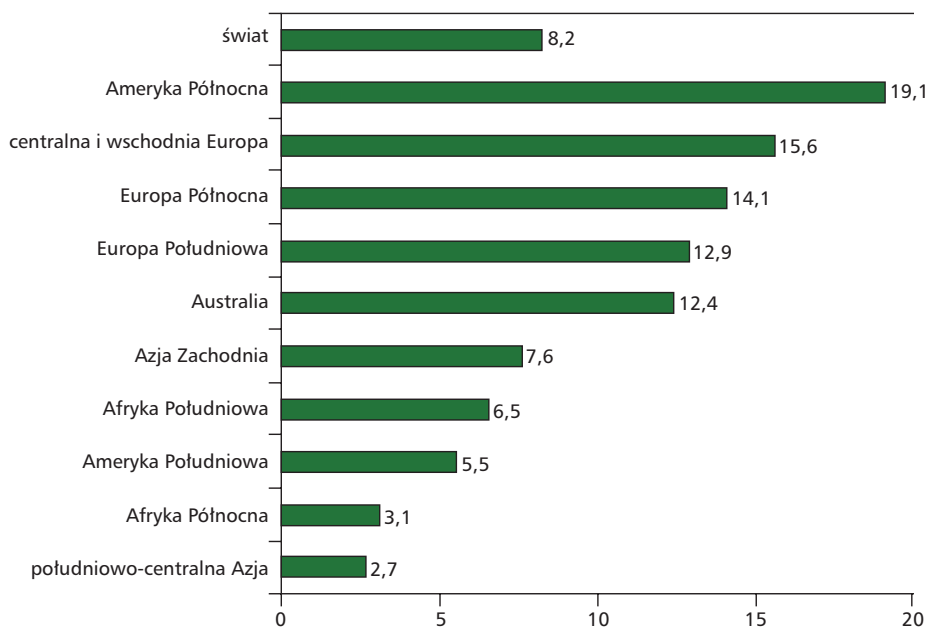
Epidemiologia i etiopatogeneza raka endometrium

Anna Markowska, Monika Pawłowska

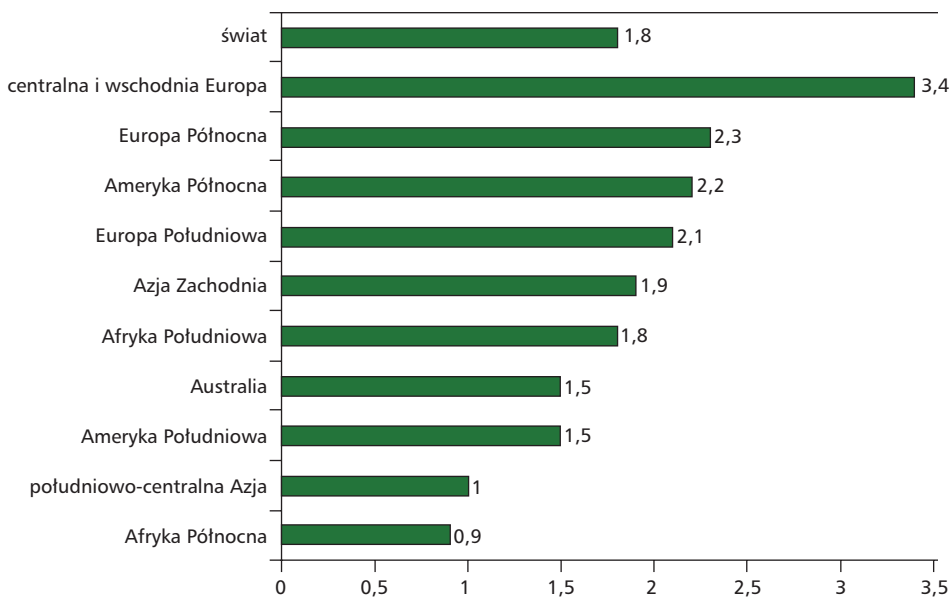
1.1. Epidemiologia

Według światowych statystyk rak endometrium jest drugim po raku szyjki macicy najczęściej wykrywanym nowotworem złośliwym żeńskich narządów płciowych i szóstym najczęstszym rakiem w populacji kobiet. W 2012 r. na świecie odnotowano 6 657 518 nowych zachorowań na nowotwory złośliwe wśród kobiet, w tym 319 605 przypadków raka endometrium, co stanowi 4,8%. Jednocześnie stwierdzono 3 548 190 zgonów w wyniku chorób onkologicznych, w tym 76 160 z powodu tego nowotworu (2,1%) [1].

Jeśli przyjrzymy się współczynnikom zachorowalności na nowotwory w zależności od położenia geograficznego, zauważymy, że w krajach wysoko rozwiniętych rak ten dominuje liczebnie nad rakiem szyjki macicy, plasując się w statystykach ogólnych na czwartym miejscu, po raku piersi, płuc i jelita grubego. Największą zachorowalność na raka endometrium odnotowuje się w Ameryce Północnej oraz centralno-wschodniej części Europy (19,1 i 15,6 na 100 000 kobiet), najniższe wskaźniki natomiast obserwuje się w krajach południowo-centralnej Azji i północnej części Afryki (odpowiednio 2,7 i 3,1 na 100 000) (ryc. 1.1. i 1.2.) [1]. W Europie rak endometrium stanowi ok. 6,2%. Najwyższy odsetek zachorowań stwierdza się w Macedonii, Luksemburgu, Czechach i Słowacji (współczynnik ARS na 100 000 kobiet wynosi odpowiednio 29, 24,2, 19 i 18), Polska zajmuje 10. miejsce (ARS – 16,9) [1, 2]. W 2012 r. w Polsce nowotwór złośliwy trzonu macicy wykryto u 5426 kobiet, co stanowi 7,1% wszystkich raków, natomiast liczba zgonów w wyniku tej choroby wynosiła 1162 (2,76%) [3]. Według informacji zawartych w Krajowej Bazie Danych Nowotworowych najwyższe współczynniki standaryzowane dla zachorowań na raka endometrium stwierdza się w województwach opolskim, małopolskim i świętokrzyskim [3].



Rycina 1.1. Standaryzowany wg wieku (*age-standardised rate – ARS*) współczynnik zachorowalności na raka endometrium na 100 000 kobiet w poszczególnych regionach świata (wg *International Agency for Research on Cancer*, 2012 r.)



Rycina 1.2. Standaryzowany wg wieku (*age-standardised rate – ARS*) współczynnik umieralności z powodu raka endometrium na 100 000 kobiet w poszczególnych regionach świata (wg *International Agency for Research on Cancer*, 2012 r.)

Szczyt zachorowalności na raka endometrium przypada na okres okołomenopauzalny, między 55. a 64. rokiem życia. Od 65. do 70. roku życia ryzyko rozwoju tego raka systematycznie spada, a następnie ponownie wzrasta, co jest spowodowane najczęstszym występowaniem raka endometrium typu II w tej właśnie grupie wiekowej. U dziewczynek poniżej 15. roku życia nowotwór ten praktycznie nie występuje. Według danych amerykańskich [4] prawdopodobieństwo wystąpienia raka endometrium w trakcie całego życia wynosi 2,53%; u kobiet przed 40. rokiem życia – 0,07% (1 na 1453 kobiety), w przedziale wiekowym 40–59 lat ryzyko to równa się 0,73% (1 na 136), dla kobiet w wieku 60–69 lat wynosi 0,83% (1 na 121), natomiast dla kobiet powyżej 70. roku życia szacowane jest na 1,23% (1 na 81). Wraz z wiekiem wzrasta również liczba zgonów w wyniku zachorowania na raka błony śluzowej macicy. Współczynnik umieralności na ten nowotwór u kobiet w przedziale wiekowym 15–39 lat wynosi 0,1 na 100 000, dla 55–59-letnich szacowany jest na 5,2, natomiast dla kobiet, które przekroczyły 75. rok życia, wynosi 18,5 [1].

Współczynniki śmiertelności kobiet z powodu raka endometrium różnią się także w zależności od rasy. Pięcioletnie przeżycia (niezależnie od stopnia zaawansowania choroby w chwili rozpoznania) wśród mieszkanki Stanów Zjednoczonych chorujących na ten nowotwór w latach 1999–2005 wynosiły 83–85% dla kobiet rasy białej oraz jedynie 61% dla kobiet rasy czarnej. Dane te mają z pewnością związek ze statystycznie częstszym wykrywaniem zaawansowanego raka błony śluzowej macicy u Afroamerykanek (16% vs 8%) oraz trudniejszym dostępem do wysokospecjalistycznych ośrodków zajmujących się leczeniem onkologicznym tej grupy chorych [4].

1.2. Etiopatogeneza

Rak endometrium jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet w krajach rozwiniętych ekonomicznie. Tłumaczy się to częstszym występowaniem w tych społeczeństwach cukrzycy i otyłości, preferowanym siedzącym trybem życia oraz niską dietnością. Uważa się, że takie czynniki, jak zespół metaboliczny, brak aktywności fizycznej, a także zaawansowany wiek, wczesna *menarche*, późna menopauza, brak potomstwa i zaburzenia miesiączkowania, predysponują do rozwoju raka błony śluzowej macicy. Do czynników ryzyka zalicza się również stosowanie estrogenowej hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) i tamoksyfenu. Istnieją także predyspozycje genetyczne do powstawania raka endometrium, tj. dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowością (zespół Lynch) oraz rzadko zespół Cowdena. W ostatniej dekadzie stwierdzono, że rak endometrium (typ surowiczny) może mieć związek z nosicielstwem zmutowanego genu *BRCA1*.

Dane epidemiologiczne wskazują, że krótszy okres rozrodczy (późna *menarche* i wczesna menopauza), duża liczba urodzonych dzieci, stosowanie antykoncepcji hormonalnej, wkładki wewnątrzmacicznej oraz złożonej HTZ mają działanie ochronne, zmniejszające ryzyko rozwoju raka błony śluzowej macicy [5–10] (tab. 1.1.).

Na początku lat 80. XX w. Bokhman wprowadził podział raka endometrium na dwa typy [11] (tab. 1.2.). Typ I, występujący w ok. 80% przypadków, najczęściej

Tabela 1.1. Czynniki predysponujące i zmniejszające ryzyko rozwoju raka endometrium

Czynniki predysponujące	Czynniki zmniejszające ryzyko
wczesna <i>menarche</i>	późna <i>menarche</i>
późna menopauza	wczesna menopauza
bezdziwność	wielodzietność
hormonalna estrogenowa terapia zastępcza	hormonalna estrogenowo-gestagenowa terapia zastępcza
PCOS, zaburzenia miesiączkowania	wkładka wewnątrzmaciczna
otyłość	hormonalna antykoncepcja
nadciśnienie tętnicze	palenie tytoniu
cukrzyca	dieta bogata w warzywa i owoce
dieta mięsna	aktywność fizyczna
tamoksyfen	wiek kobiet > 40 lat w czasie ostatniego porodu
guzy produkujące estrogeny (np. ziarniszczyk)	
predyspozycje genetyczne (np. zespół Lyncha, zespół Cowdena)	

PCOS – zespół policystycznych jajników (*polycystic ovary syndrome*)

Tabela 1.2. Różnice między typem I i II raka endometrium wg Bokhmana

	Typ I	Typ II
Typ histologiczny	endometrioidalny	surowiczny, jasnokomórkowy, nisko zróżnicowany
Czynnik indukujący rozwój nowotworu	niezrównoważone progesteronem działanie estrogenów	brak dowodów na hormonalną zależność tego nowotworu
Stany przednowotworowe	endometrium z rozrostem atypowym	EIC na podłożu endometrium atroficznego
Szczyt zachorowań	wiek okołomenopauzalny	wiek pomenopauzalny
Najczęstsze mutacje	<i>PTEN</i> , <i>K-ras</i> , MSI, β -katenina, <i>MMR</i> , <i>PIK3CA</i>	p53, HER2/neu
Rokowanie	powolny rozwój, dobre rokowanie	często wysoki stopień zaawansowania choroby, złe rokowanie

EIC – śródnabłonkowy rak endometrium (*endometrial intraepithelial carcinoma*)

rozpoznawany jest u kobiet w okresie okołomenopauzalnym, z nadwagą lub otyłych, często cierpiących na cukrzycę.

Typ II stwierdza się głównie u kobiet o niskiej masie ciała, w 7. i 8. dekadzie życia. Raki należące do typu I w ok. 75–80% przypadków diagnozowane są we wczesnych stadiach, cechują się powolnym przebiegiem i dobrym rokowaniem. Dominujący typ histologiczny, rak endometrioidalny, powstaje na bazie rozrostu endometrium

z obecnością atypii w wyniku nadmiernej stymulacji estrogenowej [9]. Do typu II raka błony śluzowej macicy należą w większości nowotwory o utkaniu surowiczym, jasnokomórkowym i raki nisko zróżnicowane. Według wytycznych Praktyki Klinicznej ESMO (*Clinical Practice Guidelines*) raki surowicze mogą być związane z śród-nabłonkowym rakiem endometrium (*endometrial intraepithelial carcinoma* – EIC), zmianą uznawaną za prekursorową [9]. Roelofsen i wsp. [12] wykryli, że EIC ma identyczny schemat ekspresji genów (w tym p53) jak zmiana prekursorowa surowiczego raka jajnika (*serous ovarian carcinoma* – SOC). Z ognisk EIC w endometrium luźno przylegające komórki mogą migrować wzdłuż jajowodu i tam powodować rozwój jakiegokolwiek raka surowiczego śródtrzewnowego. Ze względu na duży odsetek wznów oraz znaczne zaawansowanie choroby w momencie diagnozy, jedynie 37–50% przypadków wykrywanych jest w I lub II stopniu wg FIGO (fr. *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*) – nowotwory te cechują się dynamicznym przebiegiem i złym rokowaniem [13, 14]. Do najczęściej wykrywanych zaburzeń genetycznych w raku endometrioidalnym należą mutacje *PTEN*, *K-ras*, β -kateniny, *PIK3CA*, często mutacje w genach typu *mismatch* (MMR) oraz niestabilność mikrosatelitarna (*microsatellite instability* – MSI). Z kolei w rakach endometrium należących do typu II dominują mutacje w obrębie genów *p53*, *p16*, a także nadekspresja lub amplifikacja genu *HER-2/neu* [9, 12, 15, 16].

1.3. Estrogeny i progesteron – hipoteza nie zrównoważonych estrogenów

W przebiegu prawidłowego cyklu miesięczkowego w fazie folikularnej estrogeny, a w szczególności estradiol (E2), są stymulatorami podziałów komórkowych, pozwalając na odbudowanie się złuszczonej błony śluzowej macicy. Intensywna proliferacja komórkowa jest możliwa m.in. dzięki zwiększonej produkcji insulinopodobnego czynnika wzrostu (*insulin-like growth factor-1* – IGF-1) oraz jego receptora (*insulin-like growth factor receptor-1* – IGFR-1). Stężenie estrogenów w surowicy osiąga swój szczyt w fazie owulacyjnej, po czym następuje jego szybki spadek – w tym czasie stopniowo zwiększa się stężenie progesteronu uwalnianego przez ciało żółte.

Działanie progesteronu na komórki endometrialne jest przeciwne do działania estrogenów – pod jego wpływem dochodzi do pobudzenia dojrzewania komórek oraz do zahamowania podziałów komórkowych poprzez zmniejszenie liczby receptorów estrogenowych w komórkach błony śluzowej macicy, promowanie konwersji estradiolu do estronu i siarczanów estrogenów wykazujących mniejszą aktywność hormonalną oraz przez produkcję peptydu wiążącego IGF-1 i białka łączącego insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1 (*insulin-like growth factor binding protein 1* – IGFBP1), które wchodząc w kompleks z IGF-1, uniemożliwia jego wiązanie z receptorem.

Najczęstszy typ raka endometrium – rak endometrioidalny – powstaje na podłożu rozrostów błony śluzowej macicy z powodu nadmiernej stymulacji estrogenowej. Może do tego dojść w przypadku nadmiernej ilości krążących estrogenów i prawidłowej puli progesteronu lub przy prawidłowych stężeniach estrogenów, lecz ze zmniejszonym

szonym stężeniem gestagenów. Do powstawania rozrostów endometrium dochodzi najczęściej w wyniku:

- wydłużonej ekspozycji na estrogeny, jak w przypadku wystąpienia wczesnej *menarche* i późnej menopauzy, szczególnie u kobiet, które nie rodziły,
- nadmiernej ilości aktywnych estrogenów podczas stosowania estrogenowej HTZ,
- aromatyzacji androgenów do estrogenów w tkance tłuszczowej u kobiet z nadmierną masą ciała,
- zaburzeń produkcji białka wiążącego hormony płciowe (*sex hormone binding globulin* – SHBG), które wiążąc ze sobą estrogeny, zmniejsza pulę aktywnych hormonów krążących we krwi,
- wpływu zwiększonych stężeń cytokiny TNF- α (czynnika martwicy nowotworów α) w otyłości zaburzającej równowagę hormonalną, zwiększając lokalną syntezę estrogenu i metabolitów do bardziej karcynogennych metabolitów,
- niedoboru progesteronów, np. przy zaburzeniach miesiączkowania z cyklami bezowulacyjnymi.

Zaburzony bilans hormonalny z przewagą estrogenową (hipoteza niezrównoważonych estrogenów, *unopposed estrogen hypothesis*), jak również nieprawidłowa dystrybucja estrogenów (ER- α) i izoformy progesteronu (PR-A) w komórkach nabłonka i podścieliska, przyczynia się do nadmiernego pobudzenia komórek błony śluzowej macicy do podziału, co skutkuje pojawieniem się rozrostów endometrium uważanych za stan przedrakowy. Ryzyko transformacji nowotworowej w przypadku rozrostu prostego bez atypii jest niewielkie i wynosi ok. 1%, w rozrostach złożonych bez atypii ok. 3%, a przy rozroście złożonym z atypią aż 29% [8, 17, 18].

Intensywne podziały komórkowe zwiększają możliwość pojawienia się błędów replikacyjnych i powstawania mutacji DNA, szczególnie niebezpiecznych w obrębie genów odpowiedzialnych za regulację podziałów komórkowych oraz procesu apoptozy. W rakach endometrioidalnych już na wczesnym etapie nowotworzenia dochodzi do mutacji w obrębie genu supresorowego *PTEN* oraz protoonkogenu *K-ras*. Potwierdza to obecność tych mutacji w komórkach rozrostowego endometrium. Następnie na różnych etapach karcynogenezy dochodzi do powstania niestabilności mikrosatelitarnej oraz pojawienia się mutacji w obrębie genu P-kateniny, *PIK3CA*, E-kadheryny, a na późniejszych etapach również w genie *p53* i *p16*. Nagromadzenie kolejnych mutacji powoduje, że początkowo wysoko dojrzałe komórki nowotworowe, przypominające prawidłowe komórki endometrium, dzielą się coraz intensywniej i zatracają zarówno zdolność do apoptozy, jak i do różnicowania się, co w konsekwencji prowadzi do powstania guza nowotworowego o coraz bardziej agresywnym charakterze [16].

1.4. Wczesna *menarche* i późna menopauza

Ryzyko rozwoju raka endometrium zwiększa się wraz z całkowitym czasem trwania okresu rozrodczego kobiety. Wczesne wystąpienie pierwszej miesiączki oraz późna menopauza zwiększają prawdopodobieństwo rozwoju tego nowotworu z powodu wydłużenia ekspozycji estrogenów na endometrium. Nadmierna stymulacja jest

szczególnie zaznaczona w początkowych i końcowych latach miesiączkowania, kiedy to dominują cykle bezowulacyjne. W badaniu populacyjnym obejmującym 1666 kobiet, w tym ponad 800 z rakiem endometrium, oceniono ryzyko wystąpienia tego nowotworu w zależności od wieku pierwszej i ostatniej miesiączki [19]. Stwierdzono, że *menarche* po 17. roku życia vs po 12. roku życia obniża ryzyko zachorowania na raka błony śluzowej macicy o ponad połowę (OR 0,49; 95% CI: 0,33–0,72). Analizując wiek menopauzy w badanej grupie chorych, zauważono, że w porównaniu z kobietami osiągniętymi menopauzę w 45. roku życia zakończenie miesiączkowania pomiędzy 50. a 55. rokiem życia zwiększa to ryzyko 2,2-krotnie (OR 2,27; 95% CI: 1,42–3,63) i niemal 6-krotnie, gdy menopauza pojawiła się po 55. roku życia (OR 5,80; 95% CI: 2,86–11,75). Podobne dane wzrostu i redukcji ryzyka w zależności od wieku *menarche* i menopauzy przedstawione są w przeglądzie Ali i wsp. [8].

1.5. Rodność

Uznaje się, że poprzez wzmożoną produkcję progesteronu ciąża jest fizjologicznym stanem w życiu kobiety, w czasie którego dochodzi do przewagi ochronnego działania gestagenów na błonę śluzową macicy. Każda kolejna ciąża skraca zatem czas całkowitej życiowej ekspozycji na nadmiar estrogenów, zmniejszając tym samym ryzyko zachorowania na raka endometrium.

Kohortowe badanie obejmujące ponad 430 tys. kobiet podczas 15-letniej obserwacji wykazało, że ryzyko wystąpienia raka endometrium maleje o 9,2% (95% CI: 5,2–13,0) wraz z każdą kolejną ciążą. W porównaniu z kobietami, które nie rodziły, względne ryzyko zachorowania na ten nowotwór u wieloródek mających 8–11 dzieci wynosi 0,35 (95% CI: 0,14–0,85) [20]. Potwierdza to badanie przeprowadzone w populacji ok. 2,5 tys. polskich kobiet, w którym wykazano statystycznie istotne, 70-procentowe obniżenie ryzyka wystąpienia raka endometrium u kobiet, które urodziły co najmniej trójkę dzieci w porównaniu z nieródkami [21]. Nierództwo powoduje 2–3-krotny wzrost ryzyka rozwoju raka [8].

Istotną kwestią wydaje się nie tylko liczba posiadanego potomstwa, lecz także wiek matki w momencie pierwszego porodu. Istnieje bowiem odwrotna korelacja między wiekiem pierwiastki a ryzykiem zachorowania na raka błony śluzowej macicy. Pierwszy poród po 35. roku życia obniża to ryzyko niemal o połowę [RR (ryzyko względne; *relative risk*) 0,53; 95% CI: 0,34–0,83] w porównaniu z młodymi matkami, które urodziły pierwsze dziecko przed 20. rokiem życia [20]. Poród po 40. roku życia jest związany z 60-procentową redukcją ryzyka rozwoju raka [8].

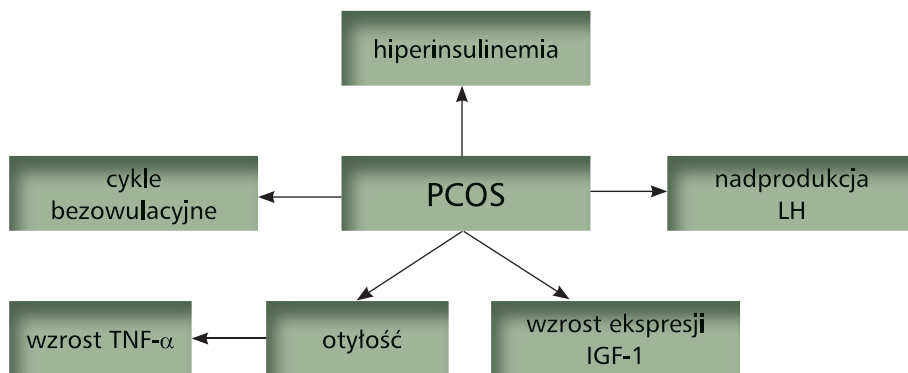
1.6. Zaburzenia miesiączkowania, zespół policystycznych jajników

Najczęściej diagnozowaną na świecie endokrynopatią jest zespół policystycznych jajników (*polycystic ovary syndrome* – PCOS), charakteryzujący się występowaniem

nieregularnych, bezowulacyjnych cykli miesięczkowych, hiperandrogenemią oraz obecnością policystycznych jajników w obrazie USG. Szacuje się, że choroba ta dotyczy 4–7% kobiet w wieku rozrodczym [22].

Brak owulacji, a tym samym niepowstawanie ciała żółtego produkującego progesteron, skutkuje nadmierną stymulacją estrogenową błony śluzowej macicy. Cykle bezowulacyjne zwiększają ryzyko rozwoju raka endometrium ponad trzykrotnie (RR 3,1; 95% CI: 1,1–7,3) [8].

Ryzyko powstania raka w tej grupie pacjentek zwiększa współistnienie otyłości (stwierdzone w 30–60% przypadków) oraz zaburzeń tolerancji glukozy z hiperinsulinemią (ryc. 1.5.). Ograniczona liczba prospektywnych badań wśród pacjentek z potwierdzonym PCOS uniemożliwia sprecyzowanie ryzyka wystąpienia raka endometrium w tej grupie kobiet. Dostępne wyniki retrospektywnego badania obejmującego 319 kobiet ze zdiagnozowanym PCOS oraz 1060 kobiet w grupie kontrolnej wskazują, że PCOS zwiększa to ryzyko ponad 5 razy [23].



Rycina 1.3. Czynniki predysponujące do wystąpienia raka endometrium u kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCOS)

1.7. Zespół metaboliczny

Otyłość, jedna z chorób cywilizacyjnych, dotyka coraz więcej ludzi na świecie. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) z 2008 r. niemal co czwarty człowiek na świecie cierpi na nadwagę [wskaznik masy ciała (*body mass index* – BMI) 25–29,9 kg/m²], a ok. 500 mln ludzi jest otyłych (BMI > 30 kg/m²). Otyłość, szczególnie brzuszna, predysponuje z kolei do wystąpienia zaburzeń tolerancji glukozy i cukrzycy. *The International Diabetes Federation* (IDF) podaje, że w skali światowej w 2014 r. liczba chorych na cukrzycę wynosiła ponad 386 mln, czyli 1 spośród 12 osób [24]. Otyłość jest czynnikiem ryzyka rozwoju raka endometrium – u 70–80% pacjentek chorujących na ten nowotwór stwierdza się nad-

mierną masę ciała. Podobnie jak w populacji ogólnej u znacznej części tych kobiet współistnieją zaburzenia gospodarki węglowodanowej, z cukrzycą typu 2 włącznie. Oba te czynniki (nadmiar tkanki tłuszczowej i cukrzyca) promują powstawanie raka endometrium poprzez nasilenie syntezy androgenów w jajnikach i nadnerczach oraz aromatyzację krążących we krwi androgenów do estrogenów (głównie estronu E1) w obrębie tkanki tłuszczowej. Ponadto hiperinsulinemia oraz indukowany przez nią wzrost stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1, oddziałując na komórki wątroby, zmniejszają produkcję SHBG, białka odpowiedzialnego za swoiste wiązanie się z hormonami płciowymi, m.in. z estrogenami, a tym samym zwiększają we krwi pulę niezwiązanych, aktywnych estrogenów. Nadmiar insuliny prowadzi do zmniejszonej produkcji IGFBP-1, co jeszcze potęguje wzrost aktywności IGF-1.

Holenderskie badanie populacyjne obejmujące 62 573 kobiety, w tym 226 z rakiem endometrium, wykazało 4,5-krotny wzrost ryzyka zachorowania na raka błony śluzowej macicy u kobiet otyłych (BMI > 30 kg/m²) [25]. Biorąc jednak pod uwagę stopień otyłości pacjentek, można zauważyć, że ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu rośnie wprost proporcjonalnie do obliczonego wskaźnika BMI – RR dla BMI > 40 wynosi 6,25 (95% CI: 3,75–10,42), dla BMI 35–39,9 szacowane jest na 2,77 (95% CI: 1,83–4,18), a dla BMI 30–34 wynosi 2,53 (95% CI: 2,02–3,18), natomiast u kobiet z nadwagą, BMI 25–29,9, RR nie przekracza 1,50 (95% CI: 1,26–1,78) [26]. Warto podkreślić, że wg najnowszych danych otyłość jest nie tylko czynnikiem ryzyka rozwoju raka o typie endometrioidalnym, ale również raków surowiczych i jasno-komórkowych [27].

Uważa się, że otyłość, jako izolowany czynnik ryzyka rozwoju raka endometrium, predysponująca do hiperestrogenizmu, ma największe znaczenie u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Tezę tę popierają obserwacje dotyczące prawidłowego cyklu miesięczkowego, z których wynika, że pomimo największego stężenia estrogenów w fazie okołooowulacyjnej, intensywne podziały komórkowe w endometrium obecne są już w pierwszych dniach fazy proliferacyjnej, co świadczy o niewielkim (ok. 50 pg/ml) stężeniu estrogenów we krwi koniecznym do proliferacji komórkowej [28]. Dlatego u kobiet w okresie przedmenopauzalnym (w przeciwieństwie do kobiet starszych), przy utrzymujących się fizjologicznie stosunkowo dużych stężeniach estrogenów, dodatkowa pula tych hormonów nie wpływa aż tak znacząco na wzrost ryzyka rozwoju raka endometrium, jeśli równocześnie nie dochodzi do zmniejszenia stężenia progesteronu.

1.8. Styl życia

1.8.1. Aktywność fizyczna

Voskuil i wsp. [29] podsumowali wyniki 20 badań (w tym 7 kohortowych) dotyczących wpływu aktywności fizycznej na ryzyko rozwoju raka endometrium. Mimo różnych kryteriów oceny aktywności fizycznej stosowanych w poszczególnych badaniach (np. poziom aktywności związany z wykonywanym zawodem, sposób spę-

dzania wolnego czasu), większość prac wykazała 20–30-procentowe obniżenie tego ryzyka w grupach o najwyższym stopniu aktywności ruchowej. Wiedząc, że nadwaga i otyłość są niezależnymi czynnikami zwiększającymi ryzyko rozwoju raka endometrium, i zakładając, że kobiety o najwyższym stopniu aktywności ruchowej mają z reguły prawidłową masę ciała, można by podważać tezę, że sam wysiłek fizyczny wpływa korzystnie na ryzyko wystąpienia tego nowotworu. Dołączenie przez badaczy do analiz BMI nie zmieniło jednak uzyskanych wcześniej przez nich wyników, co wskazuje na korzystny wpływ aktywności fizycznej zarówno u kobiet otyłych, jak i o prawidłowym BMI.

1.8.2. Dieta

Badania epidemiologiczne pokazują, że nadmierne spożycie mięsa przyczynia się do powstawania wielu nowotworów, co szczególnie dobrze udokumentowane jest w przypadku raka jelita grubego. Metaanaliza Bandery i wsp. [30], obejmująca 22 prace oceniające ryzyko występowania raka endometrium w zależności od konsumpcji produktów pochodzenia zwierzęcego, wykazała, że każde 100 g codziennie spożywanego mięsa podwyższa to ryzyko o 26% (HR 1,26; 95% CI: 1,03–1,54). Jeśli weźmie się pod uwagę spożycie jedynie czerwonego mięsa, ryzyko to zwiększa się o ok. 50% (HR 1,51; 95% CI: 1,19–1,93). W metaanalizie nie potwierdzono przypuszczeń, jakoby dieta bogata w produkty mleczne miała predysponować do powstawania raka endometrium (HR 0,97; 95% CI: 0,93–1,01). Brakuje także jednoznacznych danych wskazujących na negatywny lub pozytywny wpływ spożywania ryb i owoców morza na wystąpienie raka błony śluzowej macicy [31, 32].

1.9. Tamoksyfen

Tamoksyfen, powszechnie stosowany w leczeniu raka piersi, należy do selektywnych modulatorów receptorów estrogenowych (*selective estrogen receptor modulator* – SERM), co oznacza, że w niektórych tkankach jego działanie ma charakter antagonistyczny (np. w piersi), w innych silnie agonistyczny (np. w macicy, kościach). Jego przyjmowanie wiąże się ze zwiększonym występowaniem nieprawidłowych krwawień z dróg rodnych, polipów endometrialnych, cystycznej atrofii, tj. wielotorbielowatego endometrium w stadium zaniku w połączeniu z obecnością gęstego, włóknistego zrębu, rozrostów błony śluzowej macicy, a także nowotworów złośliwych endometrium. Najczęściej rozpoznawaną indukowaną tamoksyfenem patologią w obrębie macicy są polipy endometrialne, mające tendencję do częstszej transformacji nowotworowej, ocenianej na 3–10% w porównaniu z 0,48% w populacji ogólnej [33–35]. Przyjmowanie tamoksyfenu zwiększa ryzyko rozwoju raka błony śluzowej macicy od 1,3 do 7,5 raza, przy czym dla roku leczenia OR szacowane jest na 1,19 (95% CI: 1,14–1,24) [35]. Ryzyko rozwoju tego nowotworu rośnie wraz z czasem trwania leczenia, kumulacyjną dawką leku oraz istniejącymi wcześniej patologiami w obrębie macicy. Wśród kobiet przyjmujących tamoksyfen od 2 do 5 lat RR zachorowania na raka endome-

trium wynosi 2,0 (95% CI: 1,2–3,2), natomiast w przypadku leczenia trwającego dłużej niż 5 lat RR osiąga aż 6,9 (95% CI: 2,4–19,4) [8, 34, 36]. W badaniu NSABP P-1 (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study*) wśród kobiet, które nie ukończyły 49 lat, RR wynosiło 1,21 (95% CI: 0,41–3,60), a dla kobiet po 50. roku życia RR szacowane było na 4,01 (95% CI: 1,70–10,90) [37].

Rak błony śluzowej macicy rozwijający się pod wpływem tamoksyfenu w większości przypadków jest guzem o utkaniu endometrioidalnym, wysoko dojrzałym, w początkowych stadiach zaawansowania, co skutkuje jego dobrym rokowaniem. Istnieją jednak doniesienia sugerujące zwiększenie ryzyka rozwoju raka błony śluzowej macicy o mniej korzystnym przebiegu (raki nisko zróżnicowane, o wysokim stopniu zaawansowania wg FIGO, raki surowicze lub jasnokomórkowe), szczególnie u pacjentek przyjmujących ten lek długotrwale lub w wysokich dawkach [37].

Raloksyfen, należący do drugiej generacji SERMS, redukuje ryzyko raka piersi bez zwiększenia ryzyka raka endometrium [8, 9].

1.10. Zaburzenia genetyczne predysponujące do rozwoju raka endometrium

Mimo że większość raków endometrium ma charakter sporadyczny, co dziesiąty nowotwór złośliwy błony śluzowej macicy rozwija się na podłożu dziedzicznym.

1.10.1. Zespół Lyncha

Dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością (*hereditary non-polyposis colorectal cancer* – HNPCC) – zespół Lyncha, odpowiedzialny jest za powstawanie 3% wszystkich raków endometrium. Podłożem molekularnym zespołu Lyncha są mutacje germinalne genów naprawy źle sparowanych zasad (*mismatch repair genes* – MMR *genes*) – *MLH1*, *MSH2*, *MSH3*, *MSH6*, *PMS1* i *PMS2*, prowadzące do zaburzeń w naprawie błędów replikacyjnych powstałych w obrębie sekwencji mikrosatelitarnych. Najczęstsze są mutacje w *MLH1* i *MSH2* (85% wszystkich przypadków) *MSH6* (ok. 10%) i *PMS2* (ok. 5%). Konsekwencją jest nagromadzenie mutacji w obrębie tych krótkich, powtarzających się fragmentów DNA, co skutkuje powstawaniem niestabilności mikrosatelitarnej. U kobiet z zespołem Lyncha życiowe ryzyko zachorowania na raka endometrium wynosi 30–60%, a HR wynosi 1,48 (95% CI: 1,15–1,91), co dorównuje ryzyku zachorowania na raka jelita grubego lub nawet jest od niego większe. Charakterystyczną cechą raków błony śluzowej macicy w tej grupie pacjentek jest ich lokalizacja w dolnym segmencie macicy oraz stosunkowo częste (ok. 9%) współistnienie z rakiem jajnika [8, 38, 39].

1.10.2. Zespół Cowdena

Innym rodzinnie występującym zespołem genetycznym predysponującym do rozwoju wielu nowotworów, w tym raka endometrium, jest zespół Cowdena, w którym

dochodzi do mutacji w obrębie genu *PTEN*. Podobnie jak w zespole Lyncha, dziedziczenie ma charakter autosomalny dominujący, a cechą charakterystyczną u osób z tym schorzeniem jest występowanie zmian typu *hamartoma*. Ryzyko zachorowania na raka błony śluzowej macicy u kobiet z zespołem Cowdena szacuje się na 5–10% [40].

1.10.3. Inne zespoły genetyczne

Bharati i wsp. [41] w badaniu kohortowym wykazali, że istnieje zwiększone ryzyko zachorowania na raka endometrium (RR 3,66; 95% CI: 2,63–5,08) dotyczące kobiet, u których rodzinnie występował rak endometrium bez mutacji w *MMR* (zespół Lyncha).

Opisano związek występowania surowiczego raka endometrium u kobiet nosi-cielek mutacji *BRCA*, nieleczonych tamoksyfenem. Sugeruje się, że przynajmniej podgrupa tego typu raka może być częścią zespołu zależnego od mutacji *BRCA* [42, 43].

1.11. Wkładka wewnątrzmaciczna

Rozpowszechnione stosowanie wkładki wewnątrzmacicznej (*intrauterine device* – IUD) od końca lat 60. ubiegłego wieku spowodowało pojawienie się obaw o jej rakotwórcze działanie. Zakładano bowiem, że długotrwałe utrzymywanie ciała obcego w jamie macicy wywołuje stan przewlekłego zapalenia, co skutkuje nadmierną proliferacją komórkową indukowaną cytokinami produkowanymi przez napływające komórki zapalne. Duże badania populacyjne obaliły jednak ten pogląd, pokazując, że stosowanie wkładek wewnątrzmacicznych nie niesie ze sobą zagrożenia rozwoju raka endometrium. W badaniu obejmującym 226 pacjentek z rakiem endometrium oraz 1529 kobiet w grupie kontrolnej nie stwierdzono zwiększonego ryzyka rozwoju raka błony śluzowej macicy u kobiet, które stosowały IUD, bez względu na wiek rozpoczęcia i zakończenia jej stosowania oraz całkowity czas używania wkładki [44]. Co więcej, metaanaliza przeprowadzona przez Beininga i wsp. [45] wykazała nie tylko brak negatywnego wpływu IUD na błonę śluzową macicy, lecz także potwierdziła jej działanie protekcyjne – uśredniony iloraz szans (OR) zachorowania na raka endometrium u kobiet kiedykolwiek stosujących IUD wynosi 0,54 (95% CI: 0,47–0,63). Ryzyko to maleje wraz z czasem stosowania wkładki (OR = 0,88 dla 5 lat; 95% CI: 0,84–0,92), a to ochronne działanie utrzymuje się nadal po zakończeniu jej używania, przy czym najsilniej wyrażone jest w pierwszych 5–10 latach.

Mechanizm działania ochronnego IUD na błonę śluzową macicy nie został do końca wyjaśniony. Wydaje się, że jedną z przyczyn może być indukowana zapaleniem zmiana odpowiedzi komórek błony śluzowej macicy na hormony płciowe, tj. zaburzenie wiązania estrogenów i progesteronu ze swoistymi receptorami oraz zmniejszenie stężenia receptorów estrogenowych, przy braku zmniejszenia liczby receptorów progesteronowych [46]. Konsekwencją obu zjawisk jest obniżenie indeksu mitotycznego i zmniejszenie intensywności podziałów komórkowych.

W latach 90. XX w. na rynku pojawiła się wkładka wewnątrzmaciczna uwalniająca lewonorgestrel (*intrauterine levonorgestrel-releasing systems* – LNG-IUS). W porównaniu z innymi rodzajami wkładek jej ochronne działanie na błonę śluzową macicy potęguje stałe uwalnianie niewielkich stężeń gestagenu, wywołujące atrofię gruczołową i ścięczenie błony śluzowej. Co istotne, LNG-IUS wykazuje nie tylko działanie protekcyjne na błonę śluzową macicy, lecz ma także właściwości lecznicze w przypadku rozrostów endometrium. W metaanalizie porównującej skuteczność leczenia hiperplazji endometrium za pomocą LNG-IUS lub gestagenów podawanych doustnie stwierdzono znacznie większy odsetek odpowiedzi na zastosowane leczenie w grupie chorych z LNG-IUS (ocena przeprowadzona na podstawie badania histopatologicznego, korzystny efekt już po trzech miesiącach od rozpoczęcia terapii), co miało również przełożenie na zredukowaną liczbę wykonanych histerektomii wśród kobiet włączonych do badań (OR 0,26; 95% CI: 0,15–0,45; $p < 0,00001$) [47].

Znając negatywne działanie tamoksyfenu oraz przeciwstawne, protekcyjne, działanie LNG-IUS na błonę śluzową macicy, Shi i wsp. [48] przeprowadzili metaanalizę dotyczącą oceny stopnia ochrony endometrium zapewnianej przez LNG-IUS u kobiet przyjmujących ten selektywny modulator receptorów estrogenowych. Wykazano, że zastosowanie LNG-IUS zmniejsza częstość występowania polipów endometrialnych (OR = 0,22, 95% CI: 0,13–0,37, $p < 0,00001$) oraz rozrostów błony śluzowej macicy (OR = 0,13, 95% CI: 0,03–0,58, $p = 0,007$) indukowanych tamoksyfenem.

1.12. Hormonalna terapia zastępcza

Średnia długość życia w krajach wysoko rozwiniętych szacowana jest na 75–80 lat, niemal o 10 lat więcej niż pół wieku temu. Jeśli przyjąć, że większość kobiet wchodzi w okres menopauzy, gdy osiągnie 50. rok życia, to łatwo można obliczyć, że przez 20–30 lat kobiety pozbawione są dobroczynnego wpływu estrogenów na organizm. Chcąc zapobiec konsekwencjom niedoboru estrogenów (np. nasilone objawy wypadowe, osteoporoza, atrofia narządów płciowych), ogromna liczba kobiet decyduje się na suplementację estrogenową w postaci HTZ.

1.12.1. Estrogenowa hormonalna terapia zastępcza

Początkowo największą popularnością cieszyła się estrogenowa HTZ. Wieloletnie obserwacje i badania z udziałem tysięcy kobiet wykazały jednak znaczne zwiększenie ryzyka rozwoju raka endometrium wśród kobiet stosujących ten rodzaj suplementacji, przy czym ryzyko to było wprost proporcjonalne zarówno do dawki hormonu, jak i długości zastosowanego leczenia. Nie jest to zaskoczeniem, jeśli przypomnimy sobie, że to właśnie niezrównoważoną pulę krążących estrogenów uważa się za główny czynnik ryzyka powstawania raka endometrium. W metaanalizie Grady i wsp. [49] porównali kobiety przyjmujące estrogenową HTZ oraz kobiety niestosujące takiego leczenia i wykazali, że średnie RR zachorowania na raka endometrium u kobiet stosujących HTZ wynosi 2,3 (95% CI: 2,1–2,5). U kobiet przyjmujących estrogeny przez

niecałe 12 miesięcy RR wynosiło zaledwie 1,4 (95% CI: 1,0–1,8), natomiast w wypadku przedłużenia terapii do ponad 5 lat RR wzrastało do 5,9 (95% CI: 4,7–7,5), a przy HTZ trwającej dłużej niż 10 lat ryzyko to sięgało aż 9,5 (95% CI: 4,7–12,3). Warto również podkreślić, że ryzyko rozwoju raka endometrium pozostaje wysokie przez dłuższy czas od zakończenia leczenia hormonalnego i dopiero po 5 latach spada do poziomu 2,3 (95% CI: 1,8–3,1).

1.12.2. Estrogenowo-gestagenowa hormonalna terapia zastępcza

Wprowadzenie do HTZ komponentu gestagenowego zmieniło w znaczący sposób powyższe dane. W przypadku HTZ dwuskładnikowej podawanej sekwencyjnie u większości kobiet błona śluzowa macicy wykazuje niewielką czynność sekrecyjną, u ok. 15% dochodzi do zwiększenia aktywności proliferacyjnej endometrium, przy czym u 1% z nich pojawiają się rozrosty z atypią komórkową. Jedynie w niewielkim odsetku, ok. 7–8%, dochodzi do atrofii endometrium [50]. Podawanie gestagenów w sposób ciągły powoduje natomiast, że błona śluzowa macicy ulega zanikowi, m.in. dzięki ograniczeniu stymulacji hormonalnej komórek endometrialnych poprzez zmniejszenie ilości receptorów estrogenowych i progesteronowych, a także za sprawą indukowanej progesteronem konwersji estradiolu do mniej aktywnego estronu. Szacuje się, że u kobiet stosujących ten rodzaj HTZ endometrium cechować będą nadmierne podziały komórkowe, przy czym niemal śladową ilość stanowią rozrosty atypowe. Uważa się, że jedynie u ok. 3% kobiet stosujących ten rodzaj HTZ endometrium cechować będą nadmierne podziały komórkowe, przy czym rozrosty atypowe pojawiają się sporadycznie.

W dużym amerykańskim badaniu *Women's Health Initiative* (WHI) [50] 16 608 kobiet poddano randomizacji: w pierwszym ramieniu znajdowały się kobiety otrzymujące ciągłą złożoną HTZ (estrogen z octanem medroksyprogesteronu), w drugim zaś przyjmujące placebo. Badanie to nie tylko nie wykazało zwiększonego ryzyka rozwoju raka bony śluzowej macicy u kobiet stosujących HTZ, lecz nawet wskazało na jej protekcyjne działanie (HR 0,83; 95% CI: 0,47–1,47). Z kolei brytyjskie badanie z randomizacją *Million Women Study* (MWS) [51], obejmujące 716 738 kobiet w wieku pomenopauzalnym, wykazało, że spośród różnych dostępnych typów HTZ największe ryzyko rozwoju raka endometrium niesie ze sobą przyjmowanie tibolonu oraz estrogenów (odpowiednio RR 1,79; 95% CI: 1,43–2,25 oraz RR 1,45; 95% CI: 1,02–2,06). Przyjmowanie ciągłej złożonej HTZ wiązało się z obniżeniem ryzyka rozwoju tego nowotworu (RR 0,71; 95% CI: 0,56–0,90), co pokrywa się z wynikami badania WHI, natomiast stosowanie sekwencyjnej złożonej HTZ, w porównaniu z grupą kobiet nieprzyjmujących suplementacji hormonalnej, nie zmieniało odsetka zachorowań na raka endometrium (RR 1,05; 95% CI: 0,91–1,22). Po przeprowadzeniu analizy ryzyka w zależności od rodzaju stosowanej HTZ i masy ciała stwierdzono, że w przypadku kobiet otyłych stosowanie terapii tibolonem czy estrogenowej nie zwiększa znacząco i tak wysokiego ryzyka rozwoju raka endometrium w tej grupie chorych (tab. 1.3.).

Tabela 1.3. Wpływ masy ciała na ryzyko względne (RR) zachorowania na raka endometrium w zależności od rodzaju stosowanej hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) [40]

	Ciągła złożona HTZ	Sekwencyjna złożona HTZ	Estrogenowa HTZ	Tibolon
Ogółem	0,71 (95% CI: 0,56–0,90)	1,05 (95% CI: 0,91–1,22)	1,45 (95% CI: 1,02–2,06)	1,79 (95% CI: 1,43–2,25)
BMI < 25	1,07 (95% CI: 0,73–1,56)	1,54 (95% CI: 1,20–1,99)	1,69 (95% CI: 0,92–3,11)	2,99 (95% CI: 2,08–4,30)
BMI 25–30	0,88 (95% CI: 0,6–1,3)	1,07 (95% CI: 0,82–1,40)	2,10 (95% CI: 1,24–3,54)	1,77 (95% CI: 1,20–2,62)
BMI > 30	0,28 (95% CI: 0,14–0,55)	0,67 (95% CI: 0,49–0,91)	0,55 (95% CI: 0,21–1,49)	1,09 (95% CI: 0,67–1,75)

1.13. Doustna hormonalna antykoncepcja

Przyjmowanie złożonej doustnej hormonalnej antykoncepcji (*combined oral contraceptives* – OC) w znaczący sposób obniża ryzyko zachorowania na raka endometrium [8]. Wyniki badań porównawczych i kohortowych wskazują, że RR rozwoju raka błony śluzowej macicy u kobiet stosujących kiedykolwiek antykoncepcję estrogenowo-progesteronową mieści się w przedziale 0,1–0,6. Dwa największe badania kohortowe obejmujące 47 000 kobiet (Beral i wsp. [52]) oraz 47 173 kobiety (Hannaford i wsp. [53]), które poddano wieloletniej obserwacji, wykazały RR wystąpienia tego nowotworu na poziomie 0,2 (95% CI: 0,0–0,7) i 0,58 (95% CI: 0,42–0,79).

Korzystny wpływ COC na błonę śluzową macicy jest wprost proporcjonalny do długości stosowania antykoncepcji i utrzymuje się jeszcze przez wiele lat po zakończeniu leczenia. W metaanalizie Schlesselmana i wsp. [54] porównano RR zachorowania na raka endometrium wśród kobiet przyjmujących COC przez 4, 8 oraz 12 lat i wykazano znaczącą tendencję spadkową RR wraz z wydłużeniem czasu terapii, wynoszącą odpowiednio 0,44, 0,33 i 0,28. Autorzy stwierdzili również utrzymujący się protekcyjny wpływ COC na poziomie 77% po 5 latach i 49% po 20 latach od zakończenia leczenia.

1.14. Palenie tytoniu

Uzależnienie od tytoniu jest powszechnie znanym czynnikiem ryzyka rozwoju wielu nowotworów złośliwych, przede wszystkim raka płuc, przełyku, krtani, pęcherza moczowego czy szyjki macicy. Od wielu lat kolejne badania populacyjne wska-

zużą na ochronne działanie nikotyny w odniesieniu do rozwoju raka błony śluzowej macicy. Mechanizmy warunkujące to protekcyjne oddziaływanie tytoniu nie są do końca poznane, jednak uważa się, że może to mieć związek z obniżeniem puli krążących we krwi estrogenów, promowaniem 2-hydroksylacji estradiolu oraz zmianą metabolizmu androgenów. Badania doświadczalne na zwierzętach wskazują również na bezpośrednie, toksyczne działanie policyklicznych aromatycznych wodorowęglanów na jajniki, czego konsekwencją jest utrata oocytów, dlatego kobiety palące papierosy mogą osiągać menopauzę we wcześniejszym wieku.

Metaanaliza Zhou i wsp. [55] wykazała, że wśród kobiet palących papierosy RR zachorowania na raka endometrium wynosi 0,81 (95% CI: 0,74–0,88). Efekt ochronny był najsilniej wyrażony w grupie kobiet, które zakończyły miesiączkowanie (RR 1,06; 95% CI: 0,88–1,28 u kobiet przed menopauzą oraz RR 0,71; 95% CI: 0,65–0,78 u kobiet po menopauzie; $p < 0,01$), oraz u kobiet HTZ (RR 0,45; 95% CI: 0,29–0,70 i RR 0,65; 95% CI: 0,51–0,84 u kobiet stosujących i niestosujących HTZ). Autorzy nie stwierdzili statystycznie istotnej różnicy w obliczonym ryzyku w zależności od wieku rozpoczęcia palenia papierosów, liczby lat trwania nałogu oraz czasu, jaki upłynął od zaprzestania palenia.

Piśmiennictwo

1. GLOBOCAN 2012 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide 2012 <http://globocan.iarc.fr>
2. Bray F, Loos AH, Oostindier M i wsp. Geographic and temporal variations in cancer of the corpus uteri: incidence and mortality in pre- and postmenopausal women in Europe. *Int J Cancer* 2005; 117: 123-131.
3. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2014; 40-49.
4. <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Biul2012net.pdf>
5. Jemal A, Siegel R, Xu J i wsp. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300.
6. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K i wsp. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-1638.
7. Key TJ, Pike MC. The dose-effect relationship between 'unopposed' oestrogens and endometrial mitotic rate: its central role in explaining and predicting endometrial cancer risk. *Br J Cancer* 1988; 57: 205-212
8. Ali A. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 21: 384-393.
9. Colombo N, Preti E, Landoni S i wsp. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncology* 2013; 24 (Suppl. 6): vi33-38.
10. Beining RM, Dennis LK, Smith EM i wsp. Meta-analysis of intrauterine device users and risk of endometrial cancer. *Ann Epidemiol* 2008; 18: 492-499.
11. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15: 10-17.
12. Roelofsen T, van Kempen LC, van der Laak JA i wsp. Concurrent endometrial intraepithelial carcinoma (EIC) and serous ovarian cancer: can EIC be seen as the precursor lesion? *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 457-464.

13. Thomas MB, Mariani A, Cliby WA i wsp. Role of systematic lymphadenectomy and adjuvant therapy in stage I uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 186-189.
14. Thomas M, Mariani A, Wright JD i wsp. Surgical management and adjuvant therapy for patients with uterine clear cell carcinoma: a multi-institutional review. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 293-297.
15. Kitchener HC, Trimble EL. Endometrial Cancer Working Group of the Gynecologic Cancer Intergroup. Endometrial cancer state of the science meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 134-140.
16. Yeramini A, Moreno-Bueno G, Dolcet X i wsp. Endometrial carcinoma: molecular alterations involved in tumor development and progression. *Oncogene* 2013; 32: 403-413.
17. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56: 403-412.
18. Kreizman-Shefer H, Pricop J, Goldman S i wsp. Distribution of estrogen and progesterone receptors isoforms in endometrial cancer. *Diagn Pathol* 2014; 9: 77.
19. Xu WH, Xiang YB, Ruan ZX i wsp. Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in urban Shanghai. *Int J Cancer* 2004; 108: 613-619.
20. Lchen ML, Lund E. Childbearing and mortality from cancer of the corpus uteri. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 373-377.
21. Brinton LA, Sakoda LC, Lissowska J i wsp. Reproductive risk factors for endometrial cancer among Polish women. *Br J Cancer* 2007; 96: 1450-1456.
22. Gadducci A, Gargini A, Palla E i wsp. Polycystic ovary syndrome and gynecological cancers: is there a link? *Gynecol Endocrinol* 2005; 20: 200-208.
23. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H i wsp. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil* 2000; 3: 101-105.
24. <http://www.idf.org/worlddiabetesday/toolkit/gp/facts-figures>
25. Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1635-1638.
26. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K i wsp. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-1638.
27. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC i wsp. Type I and II Endometrial Cancers: Have They Different Risk Factors? *J Clin Oncol* 2013; 31: 2607-2618.
28. Key TJ, Pike MC. The dose-effect relationship between 'unopposed' oestrogens and endometrial mitotic rate: its central role in explaining and predicting endometrial cancer risk. *Br J Cancer* 1988; 57: 205-212.
29. Voskuil DW, Monninkhof EM, Elias SG i wsp. Physical activity and endometrial cancer risk, a systematic review of current evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 639-648.
30. Bandera EV, Kushi LH, Moore DF i wsp. Consumption of animal foods and endometrial cancer risk: a systematic literature review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2007; 18: 967-988.
31. Terry P, Wolk A, Vainio H i wsp. Fatty fish consumption lowers the risk of endometrial cancer: a nationwide case-control study in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 143-145.
32. Brasky TM, Neuhauser ML, Cohn DE i wsp. Associations of long-chain ω-3 fatty acids and fish intake with endometrial cancer risk in the Vitamins And Lifestyle cohort. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 599-608

33. Mirkin S, Pickar JH. Selective estrogen receptors modulators (SERMs): A review of clinical data. *Maturitas* 2015; 80: 52-57.
34. Polin SA, Ascher SM. The effect of tamoxifen on the genital tract. *Cancer Imaging* 2008; 8: 135-145.
35. Swerdlow AJ, Jones ME. British Tamoxifen Second Cancer Study Group. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 375-384.
36. Bergman L, Beelen ML, Gallee MP i wsp. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. *Lancet* 2000; 356: 881-887.
37. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK i wsp. Endometrial cancer in tamoxifen treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 527-537.
38. Kim MK, Song SY, Do IG i wsp. Synchronous gynecologic malignancy and preliminary results of Lynch syndrome. *J Gynecol Oncol* 2011; 22: 233-238.
39. Lindor NM. Lynch Syndrome 101 (Years, That is) ASCO Educational book. 2014; 27-32.
40. Mester J, Eng C. Cowden syndrome: recognizing and managing a not-so-rare hereditary cancer syndrome. *J Surg Oncol* 2015; 111: 125-130.
41. Bharati R, Jenkins MA, Lindor NM i wsp. Does risk of endometrial cancer for women without a germline mutation in a DNA mismatch repair gene depend on family history of endometrial cancer or colorectal cancer? *Gynecol Oncol* 2014; 132: 287-292.
42. Bruchim J, Amichay K, Kidron D i wsp. BRCA1/2 germline mutations in Jewish patients with uterine serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 1148-1153.
43. Raffi S, Dawson P, Williams S i wsp. Is uterine serous carcinoma a part of hereditary breast cancer syndrome? *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl: abstr 5587).
44. Rosenblatt KA, Thomas DB. Intrauterine devices and endometrial cancer. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Contraception* 1996; 54: 329-332.
45. Beining RM, Dennis LK, Smith EM i wsp. Meta-analysis of intrauterine device use and risk of endometrial cancer. *Ann Epidemiol* 2008; 18: 492-499.
46. Guleria K, Agarwal N, Mishra K i wsp. Evaluation of endometrial steroid receptors and cell mitotic activity in women using copper intrauterine device: Can Cu-T prevent endometrial cancer? *J Obstet Gynaecol Res* 2004; 30: 181-187.
47. Abu Hashim H, Ghayaty E, Rakhawy ME. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 469-478.
48. Shi Q, Li J, Li M i wsp. The role of levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer taking tamoxifen. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014; 35: 492-498.
49. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K i wsp. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304-313.
50. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL i wsp. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
51. Beral V, Bull D, Reeves G; Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365: 1543-1551.

52. Beral V, Hannaford P, Kay C. Oral contraceptive use and malignancies of the genital tract: results from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Lancet* 1988; 2: 1331-1335.
53. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM i wsp. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's Oral Contraception Study. *BMJ* 2007; 335: 651.
54. Schlesselman JJ. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives. *A practitioner's guide to meta-analysis. Hum Reprod* 1997; 12: 1851-1863.
55. Zhou B, Yang L, Sun Q i wsp. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med* 2008; 121: 501-508.

Całość (tom I i II)
ISBN: 978-83-7988-138-3

Tom II
ISBN: 978-83-7988-137-6

termedia
www.termedia.pl

