

# Czynniki reprodukcyjne, profil miesiączkowania a ryzyko raka błony śluzowej trzonu macicy

## *Reproductive and menstrual factors and the risk of endometrial cancer*

Anna Sobczuk<sup>1</sup>, Marcin Wrona<sup>1</sup>, Janusz Sobotkowski<sup>2</sup>, Tomasz Pertyński<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;  
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Pertyński

<sup>2</sup>Oddział Radioterapii Ginekologicznej z Pracownią Brachyterapii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi;  
ordynator Oddziału: dr med. Janusz Sobotkowski

Przeгляд Menopauzalny 2007; 4: 223–232

### Streszczenie

**Cel pracy:** Celem badania była ocena zależności między ryzykiem raka błony śluzowej trzonu macicy a czynnikami związanymi z rozrodem, profilem miesiączkowania, stosowaniem menopauzalnej terapii hormonalnej i antykoncepcji hormonalnej.

**Materiał i metody:** Badano dwie grupy kobiet – 129 pacjentek w wieku 41–83 lat (średnio 61,5 lat) z potwierdzonym w badaniu histopatologicznym pooperacyjnym rakiem błony śluzowej trzonu macicy oraz 139 pacjentek w wieku 45–84 lat (średnio 55,3 lat) hospitalizowanych z powodu krwawień z dróg rodnych, z zachowanym narządem rodym, po wykluczeniu zmian rozrostowych i raka endometrium (grupa kontrolna).

**Wyniki:** W grupie kobiet z rakiem endometrium wykazano istotnie rzadsze stosowanie w przeszłości antykoncepcji hormonalnej ( $p < 0,05$ ) oraz ciągłej terapii estrogenowo-gestagenowej ( $p < 0,01$ ), co wskazuje na ich ochronny charakter. Kobiety z grupy kontrolnej rodziły częściej niż kobiety z rakiem endometrium. Średni wiek urodzenia pierwszego dziecka, długość i regularność cyklu miesiączkowego oraz obfitość krwawień miesięcznych, czas karmienia piersią, łączny okres miesiączkowania, liczba poronień, wiek menopauzy nie różniły się istotnie w obu badanych grupach. Średni wiek *menarche* był wyższy w grupie kobiet z nowotworem i wyniósł 13,7 lat w porównaniu do 13,3 lat w grupie kontrolnej ( $p < 0,05$ ).

**Wnioski:** Spośród czynników niezwiązanych z reprodukcją i miesiączkowaniem istotnie częściej w grupie kobiet z rakiem trzonu macicy występowały otyłość, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienności serca i cukrzyca.

**Słowa kluczowe:** czynniki reprodukcyjne, *menarche*, menopauza, miesiączka, poronienie, antykoncepcja hormonalna, menopauzalna terapia hormonalna, wkładka wewnątrzmaciczna (IUD)

### Summary

**Aim of study:** The purpose of our study was to evaluate the association of menstrual and reproductive factors with the risk of endometrial cancer.

**Material and methods:** The data were obtained in a hospital-based case control study of 129 women with histologically confirmed endometrial cancer (cases) and 139 women who were admitted for gynaecological, non-neoplastic conditions (controls).

**Results:** The use of oral contraceptives in the past and hormone replacement therapy was significantly more frequent in women without cancer, which suggests the protective role of these factors. We observed no significant differences between the groups in age at first birth, years of menstruation, length and regularity of menstrual cycle, number of miscarriages, or age at menopause. The mean menarchal age was significantly higher in women with cancer than in controls (13.7 vs. 13.3 years;  $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** Factors not associated with reproduction and menstruation, including arterial hypertension, diabetes mellitus and obesity, occurred significantly more often in women with cancer.

**Key words:** reproductive factors, *menarche*, menopause, menstruation, miscarriage, oral contraceptives, hormone replacement therapy, intrauterine device (IUD)

Adres do korespondencji:

dr med. Anna Sobczuk, Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

Występowanie niektórych nowotworów złośliwych narządów płciowych u kobiet związane jest z przebytymi lub obecnymi zaburzeniami równowagi hormonalnej. Rak błony śluzowej trzonu macicy jest nowotworem estrogenozależnym, ryzyko zachorowania na niego wzrasta przy nadmiernej ekspozycji na estrogeny, niezrównoważonej odpowiednią dawką progestagenów. Przedmiotem zainteresowania wielu naukowców, nie do końca jeszcze poznanym, są wzajemne zależności między czynnikami związanymi z reprodukcją, profilem miesiączkowania, stosowaniem doustnej antykoncepcji czy hormonoterapii okresu menopauzalnego a ryzykiem zachorowania na nowotwory hormonozależne, w tym na raka trzonu macicy.

Rak endometrium należy do grupy najczęściej występujących nowotworów złośliwych narządów płciowych na świecie (po raku piersi). Występuje 10 razy częściej w krajach zachodnich o wysokim standardzie życia niż w rolniczych regionach Afryki czy Azji [1, 2].

W Polsce w ciągu ostatnich 40 lat zachorowalność dramatycznie wzrosła – z 4,2/100 tys. w 1963 r. do 13,37/100 tys. w 2004 r. (3. miejsce po raku piersi i płuca). Obserwuje się również ostatnio wzrost odsetka zgonów z powodu tego nowotworu z 1,4 do 2,2/100 tys. [3]. Przyczyną tego zjawiska może być m.in. starzenie się społeczeństwa, niekontrolowane stosowanie estrogenów oraz wzrost uprzemysłowienia i zanieczyszczenia środowiska naturalnego.

Mimo dobrego rokowania, rak trzonu macicy stanowi znaczący problem kliniczny. Typowymi dla niego objawami są nieregularne krwawienia lub plamienia, a szczególnie krwawienia występujące po okresie menopauzy. Wprawdzie aż w ok. 90% przypadków raka endometrium krwawienie z dróg rodnych jest najczęściej pierwszym jego objawem, ale problem nie jest taki prosty, bo rak endometrium jest odpowiedzialny tylko za 10–12% krwawień pomenopauzalnych [4, 5].

Poznanie wzajemnych zależności między takimi czynnikami, jak liczba przebytych porodów, poronień, wiek urodzenia pierwszego i ostatniego dziecka, wiek wystąpienia pierwszej miesiączki (*menarche*) i menopauzy, profil i długość okresu miesiączkowania a ryzykiem zachorowania na raka błony śluzowej trzonu macicy wydaje się mieć kluczowe znaczenie do wyodrębnienia grupy ryzyka oraz podjęcia u zagrożonych kobiet wczesnej profilaktyki.

## Materiały i metody

Badanie przeprowadzono w 2 ośrodkach w Łodzi – w Klinice Ginekologii i Chorób Menopauzy ICZMP oraz na Oddziale Radioterapii Ginekologicznej z Pracownią Brachyterapii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. M. Kopernika w latach 2006–2007.

Badane pacjentki przydzielono do 2 grup. W grupie I znalazło się 129 chorych w wieku 41–83 lat, u których

rozpoznano i potwierdzono w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym raka błony śluzowej trzonu macicy. Grupę kontrolną stanowiło 139 kobiet w wieku 45–83 lat hospitalizowanych w Klinice Ginekologii i Chorób Menopauzy z powodu krwawienia z dróg rodnych, u których wykluczono rozrosty i raka błony śluzowej trzonu macicy.

Pacjentki po podpisaniu świadomej zgody na udział w badaniu wypełniały kwestionariusz, zawierający informacje o sytuacji społecznej (wiek, miejsce zamieszkania, wykształcenie, sytuacja materialna), czynnikach związanych z rozrodem (liczba porodów i poronień, wiek urodzenia pierwszego dziecka, okres karmienia piersią, stosowanie hormonoterapii w ciąży), profilu miesiączkowania (wiek pierwszej i ostatniej miesiączki, regularność, długość cyklu miesiączkowego, obfitość krwawień miesięcznych), stylu życia (palenie papierosów, picie alkoholu, dieta, aktywność fizyczna), ogólnym stanie zdrowia (przebyte operacje ginekologiczne i inne, choroby współistniejące, nowotwory w rodzinie) oraz o stosowaniu menopauzalnej terapii hormonalnej i antykoncepcji hormonalnej.

Pacjentki zmierzono i zważono, co stanowiło podstawę wyliczenia wskaźnika BMI, wykonano również badanie ultrasonograficzne narządu rodowego głowicą przezpochwową, a u krwawiących przeprowadzono histeroskopię z abrazją celowaną, pobrany z macicy materiał wysyłano do badania histopatologicznego.

Obliczeń statystycznych dokonano w oparciu o program komputerowy Statistica 6.0 PL. Przeprowadzając statystyczną analizę wyników, zastosowano metody opisowe i metody wnioskowania statystycznego. Normalność rozkładu sprawdzono testem Shapiro-Wilka. W celu porównania średnich zastosowano test U dla dużych prób (oparty o rozkład normalny) lub test t-Studenta dla małych prób. Aby porównać częstość występowania poszczególnych odmian cech w analizowanych grupach, skorzystano z testu niezależności  $\chi^2$ . Za istotne statystycznie uznano różnice pomiędzy średnimi lub częstościami, jeżeli obliczona wartość testu była równa lub większa od wartości krytycznej odczytanej z tablic rozkładu normalnego, t-Studenta albo rozkładu  $\chi^2$  przy właściwej liczbie stopni swobody i prawdopodobieństwie błędu  $p < 0,05$ .

## Wyniki

Średni wiek pacjentek z rakiem endometrium wynosił 61,5 roku (41–83 lat), natomiast kobiet bez nowotworu 55,3 roku (45–84 lat). Badane grupy nie różniły się istotnie pod względem sytuacji społecznej. Pacjentki z obydwu grup oceniły ją podobnie – większość pochodziła z dużego miasta, miała wykształcenie średnie i określała swoją sytuację materialną jako przeciętną.

Wskaźnik BMI dla kobiet w obu grupach różnił się istotnie, był wyższy wśród kobiet z nowotworem i wynosił średnio 29,2 kg/m<sup>2</sup> ± 5,4 (18–42) w porównaniu z 27,6 kg/m<sup>2</sup> ± 4,55 (19–44) w grupie kontrolnej. Badane

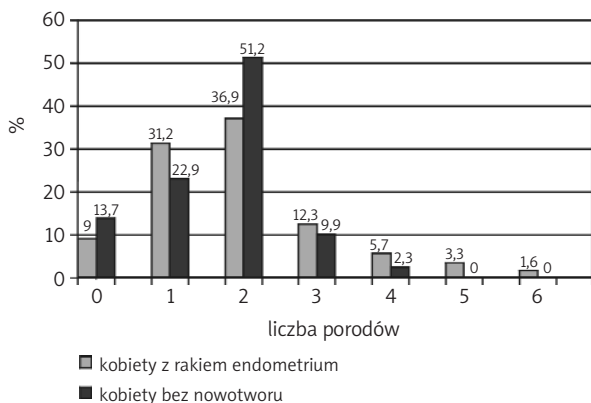
grupy nie różniły się pod względem częstości, liczby i odsetka wypalanych papierosów oraz ilości spożywanego alkoholu. Kobiety z rakiem endometrium istotnie częściej cierpiały z powodu nadciśnienia tętniczego ( $\chi^2=9,521$ ;  $p<0,01$ ), cukrzycy ( $\chi^2=4,333$ ;  $p<0,05$ ), choroby niedokrwiennej serca ( $\chi^2=7,078$ ;  $p<0,01$ ). Charakterystykę badanej populacji przedstawiono w tab. I.

Tylko 22,4% kobiet z rakiem endometrium nie zgłosiło w wywiadzie żadnych chorób współistniejących, natomiast w grupie kontrolnej 40% badanych oceniło siebie jako zdrowe, bez chorób towarzyszących i różnica ta była istotna statystycznie.

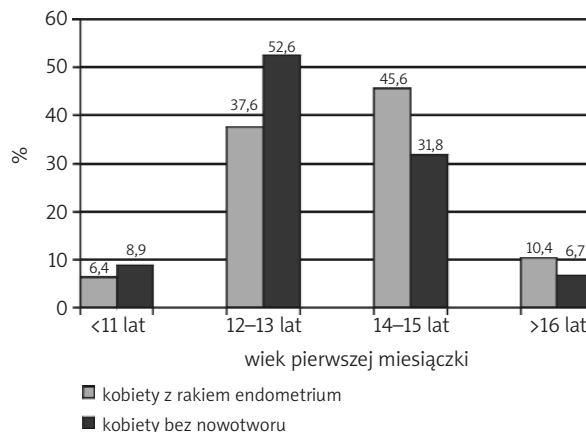
W grupie kobiet z rakiem endometrium obserwowano wyższy odsetek przeżytych porodów niż w grupie

Tab. I. Ogólna charakterystyka pacjentek z rakiem trzonu macicy i bez nowotworu

Charakterystyka	Grupa I (kobiety z rakiem)		Grupa II (kobiety bez nowotworu)		Charakterystyka	Grupa I (kobiety z rakiem)		Grupa II (kobiety bez nowotworu)	
	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)
<b>wiek</b>					<b>choroby współistniejące</b>				
<50	8	6,4	27	21,3	nadciśnienie tętnicze	73	58,4	53	39,3
51–60	52	41,6	79	62,2	cukrzyca	22	17,6	12	8,9
61–70	44	35,2	15	11,8	choroba niedokrwien na serca	23	18,4	10	7,4
>70	21	16,8	6	4,7	osteoporoza	4	3,2	7	5,2
<b>miejsce zamieszkania</b>					przewlekła choroba wątroby	6	4,8	2	1,5
duże miasto	62	49,6	99	73,9	inne choroby	34	27,2	25	18,5
małe miasto	36	28,8	20	14,9	bez chorób współistniejących	28	22,4	54	40
wieś	27	21,6	15	11,2	<b>palenie papierosów</b>				
<b>wykształcenie</b>					nie paliła nigdy	85	68	88	65,2
podstawowe	29	23,2	12	8,9	pali obecnie	13	10,4	23	17
średnie	56	44,8	68	50,4	paliła, a obecnie nie pali	27	21,6	24	17,8
wyższe	15	12	35	25,9	<b>alkohol</b>				
<b>sytuacja materialna</b>					nie pije	58	46,4	44	32,6
zła	10	8	3	2,2	pije sporadycznie	67	53,6	90	66,7
przeciętna	90	72	81	60	kiedyś piła dużo	–	–	1	0,7
dobra	23	18,4	50	37	<b>waga w ciągu ostatnich 10 lat</b>				
bardzo dobra	2	1,6	1	0,8	nie przytyła znacząco (<5 kg)	50	40	49	37,1
<b>stosowanie terapii hormonalnej</b>					przytyła 6–10 kg	8	6,4	21	15,9
nie	108	87,8	89	68,4	przytyła 11–15 kg	13	10,4	11	8,4
tak	11	8,9	31	23,9	przytyła 16–20 kg	11	8,8	9	6,8
tak, ale w przeszłości	4	3,3	10	7,7	przytyła >20 kg	19	15,2	8	6
<b>antykontracepcja hormonalna</b>									
nie stosowano	115	94,2	106	85,5					
<rok	3	2,5	6	4,8					
1–5 lat	3	2,5	8	6,5					
6–10 lat	1	0,8	1	0,8					
>10 lat	–	–	3	2,4					



Ryc. 1. Porównanie liczby porodów u kobiet w obu badanych grupach



Ryc. 2. Porównanie wieku *menarche* u badanych pacjentek

kontrolnej (1,9 porodów/1,6), ale różnica nie była istotna statystycznie (ryc. 1., tab. II).

Odsetek kobiet z przynajmniej jedną donoszoną ciążą zakończoną urodzeniem żywego dziecka był wyższy w grupie kobiet z rakiem endometrium i wynosił 91% w porównaniu do 86,3% z grupy kontrolnej. Różnica pod względem liczby porodów między kobietami z obu grup była istotna statystycznie ( $\chi^2=13,041$ ;  $p<0,05$ ).

Średnia liczba poronień w grupie kobiet z rakiem endometrium wynosiła  $0,57\pm 1,05$ , natomiast w grupie kontrolnej była wyższa i wynosiła  $0,75\pm 1,13$  ( $p>0,05$ ). Odsetek kobiet z przynajmniej jednym poronieniem był również niższy w grupie kobiet z rakiem i wynosił 31,4% w porównaniu do 42,5% w grupie kontrolnej.

Większość pacjentek z obu badanych grup pierwsze dziecko urodziła przed 25. rokiem życia (68,8% – grupa z rakiem, 62,3% – grupa kontrolna). Między 26. a 29. rokiem życia rodziło po raz pierwszy 24,1% pacjentek z grupy badanej i 29% z grupy kontrolnej. Poród pierwszego dziecka po 30. roku życia podawało 7,2% pacjentek z rakiem endometrium i 8,7% z grupy kontrolnej. Obie grupy nie różniły się istotnie pod względem wieku urodzenia pierwszego dziecka (tab. III).

Tab. II. Porównanie średniej liczby porodów u pacjentek z rakiem i bez nowotworu

Grupa	Obliczone parametry liczby porodów					
	min.	maks.	X	mediana	S	V (%)
kobiety z rakiem	0	6	1,9	2	1,26	66,3
kobiety bez nowotworu	0	4	1,6	2	0,92	57,5
porównanie średnich	u=1,641; p>0,05					

Wykazano istotną statystycznie różnicę wieku wystąpienia pierwszej miesiączki. Średnia wieku pierwszej miesiączki u kobiet w grupie z rakiem endometrium wynosiła  $13,7\pm 1,6$  roku, a w grupie kontrolnej  $13,3\pm 1,51$  roku ( $p<0,05$ ). Kobiety z nowotworem pierwszą miesiączkę miały później niż w grupie kontrolnej – 45,6% kobiet z rakiem endometrium zaczęło miesiączkować w wieku 14–15 lat. W grupie kontrolnej *menarche* występowała wcześniej, najczęściej w wieku 12–13 lat (52,6%) lub 14–15 lat (31,8%) (ryc. 2.).

Większość badanych kobiet miesiączkowała regularnie (85% chorych z grupy badanej i 82,3% z grupy kontrolnej). Tylko 4,2% kobiet z rakiem trzonu macicy i 2,2% z grupy kontrolnej leczyło się wcześniej z powodu nieregularnych miesiączek.

Pod względem długości cyklu miesięczkowego obie grupy nie różniły się istotnie. Cykl miesięczkowy u ok. 2/3 kobiet trwał 25–28 dni (68,9% w grupie kobiet z rakiem i 64,1% w grupie kontrolnej). Cykle miesięczkowe trwające poniżej 25 dni zgłaszało 9,8% pacjentek z no-

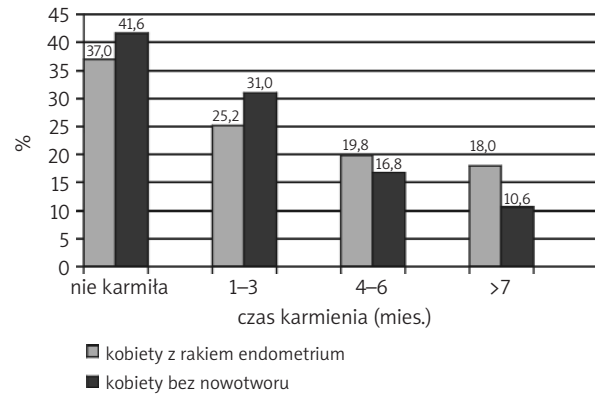
Tab. III. Porównanie wieku urodzenia pierwszego dziecka u pacjentek z rakiem i bez nowotworu

Wiek urodzenia pierwszego dziecka (lata)	Grupa I (kobiety z rakiem)		Grupa II (kobiety bez nowotworu)	
	n	(%)	n	(%)
<25	77	68,8	71	62,3
25–29	27	24,1	33	29,0
30–34	7	6,3	8	7,0
35–39	1	0,9	2	1,7
>40	–	–	–	–
razem	112	100,0	114	100,0

$\chi^2 = 1,048$ ;  $p>0,05$

**Tab. IV.** Charakterystyka profilu miesiączkowania pacjentek z rakiem endometrium i w grupie kontrolnej

Wiek pierwszej miesiączki (data)	Grupa I (kobiety z rakiem)		Grupa II (kobiety bez nowotworu)	
	n	(%)	n	(%)
<11	8	6,4	12	8,9
12–13	47	37,6	71	52,6
14–15	57	45,6	43	31,8
>16	13	10,4	9	6,7
<b>miesiączki samoistne, bez hormonów</b>				
tak	8	6,5	33	24,4
nie	113	<b>91,1</b>	92	68,2
ostatnio nieregularne	3	2,4	10	7,4
<b>wiek ostatniej miesiączki (lata)</b>				
<45	9	7,6	11	11,7
46–49	26	22,0	28	29,8
50–52	46	39,0	29	30,9
53–54	19	16,1	17	18,1
>55	18	15,3	9	9,5
<b>regularność miesiączek</b>				
regularne	102	85,0	111	82,3
nieregularne – nielezione	11	9,2	20	14,8
nieregularne/leczenie hormonalne z tego powodu	5	4,2	3	2,2
inne	2	1,6	1	0,7
<b>długość cyklu miesiączkowego (dni)</b>				
25–28	84	68,9	82	64,1
21–24	12	9,8	15	11,7
29–35	26	21,3	28	21,9
>35	–	–	3	2,3
<b>obfitość krwawień miesięcznych</b>				
obfite	35	29,4	54	40,9
normalne	76	63,9	72	54,7
skąpe	5	4,2	1	0,7
przedłużone	3	2,5	3	2,3
obfite i przedłużone	–	–	1	0,7
skąpe i przedłużone	–	–	1	0,7

**Ryc. 3.** Porównanie czasu karmienia piersią przez badane pacjentki

wotworem i 11,7% kobiet bez nowotworu. Różnica w obfitości miesiączek w obydwu grupach nie była istotna statystycznie.

Średni wiek ostatniej miesiączki był wyższy w grupie kobiet z rakiem endometrium i wynosił  $50,8 \pm 3,82$  roku (41–60 lat) w porównaniu do  $50,1 \pm 3,52$  roku (40–58 lat) w grupie kontrolnej; 31,4% kobiet z rakiem endometrium miało ostatnią miesiączkę po 52. roku życia, a w grupie kontrolnej 27,6%. Podobnie późną menopauzę, po 55. roku życia częściej obserwowano w grupie z rakiem endometrium niż w grupie kontrolnej.

Średnia długość okresu miesiączkowania w ciągu całego życia w obu grupach była podobna i wynosiła  $37,1 \pm 4,07$  roku w grupie kobiet z rakiem i  $36,8 \pm 3,73$  roku w grupie kontrolnej ( $p > 0,05$ ).

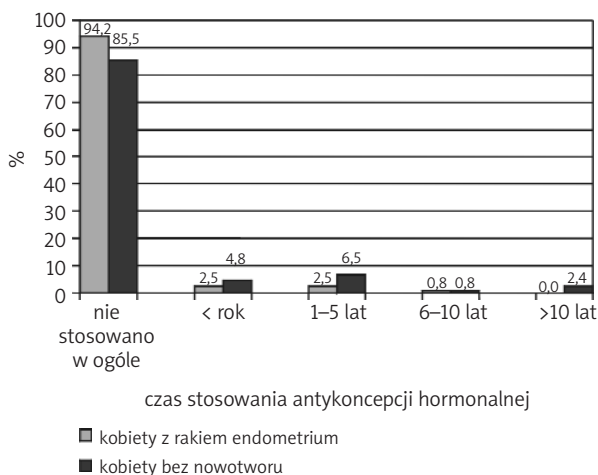
Charakterystykę profilu miesiączkowania w badanej populacji przedstawiono w tab. IV.

Czas karmienia piersią nie różnił się istotnie w obu grupach. Kobiety z rakiem endometrium karmiły nieco dłużej w porównaniu z kobietami z grupy kontrolnej (ryc. 3.).

Kobiety, u których rozpoznano raka endometrium, rzadziej stosowały antykoncepcję hormonalną – 94,2% nie stosowało jej nigdy, a te które stosowały antykoncepcję, przyjmowały ją zdecydowanie krócej ( $p > 0,05$ ). W grupie kontrolnej tabletki antykoncepcyjne stosowało 14,5% badanych. Różnica ta była istotna statystycznie ( $\chi^2 = 5,190$ ;  $p < 0,05$ ) (ryc. 4.).

Analizowano stosowanie menopauzalnej terapii hormonalnej w obu grupach. Kobiety z rozpoznaniem rakiem endometrium rzadziej stosowały hormonalną terapię estrogenowo-gestagenową (tylko 12,2%), natomiast w grupie kontrolnej aż 31,6% pacjentek; różnica ta była istotna statystycznie ( $\chi^2 = 13,745$ ;  $p < 0,01$ ).

Również czas stosowania terapii hormonalnej był znacznie krótszy w grupie kobiet z rakiem niż w grupie kontrolnej i wynosił odpowiednio 5,4 roku  $\pm 3,57$  oraz  $6,4 \pm 3,64$  roku (ryc. 5. i tab. V).



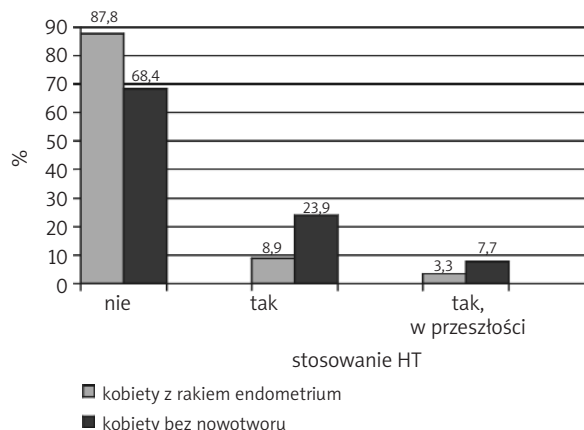
Ryc. 4. Częstość stosowania antykoncepcji hormonalnej w obu badanych grupach

### Dyskusja

Kobiety, które nie rodziły, chorują na raka endometrium średnio 3 razy częściej, a nawet 20-krotnie częściej [6–11]. W badaniach polskich odsetek ten wynosi 13–16% [12]. Benschushan i wsp. wykazali wzrost ryzyka wystąpienia raka trzonu macicy u nieródek. Analiza 128 pacjentek z rakiem endometrium wykazała, że ryzyko raka endometrium wynosi OR=2,7 w grupie nieródek w porównaniu z kobietami, które miały jeden lub więcej porodów [13]. Podobne wyniki uzyskali Feldman i wsp. [5]. Badania Webera i wsp. przeprowadzone w grupie 57 kobiet z rakiem trzonu macicy wykazały 2-krotny wzrost ryzyka zachorowania na raka w grupie kobiet, które nigdy nie rodziły (OR=1,86) [4]. Lambe i wsp. stwierdzili, że nieródki mają o 50% większe ryzyko zachorowania na raka endometrium niż kobiety, które rodziły raz. Jednocześnie przy każdym kolejnym porodzie to ryzyko spada o 20% [14]. Xu i wsp. w populacji 832 chińskich kobiet z rakiem endometrium stwierdzili nierództwo u 7,5% w porównaniu do 4,1% w grupie kontrolnej, jednocześnie obserwując 2–3-krotnie większe ryzyko raka endometrium u nieródek w porównaniu do wieloródek [15].

Tab. V. Porównanie czasu stosowania terapii hormonalnej u kobiet z rakiem endometrium i bez nowotworu

Grupa	Obliczone parametry czasu stosowania HT					
	min.	maks.	X	mediana	S	V (%)
kobiety z rakiem	1	12	5,4	4,0	3,57	66,1
kobiety bez nowotworu	0,75	12	6,4	7,0	3,64	56,9
porównanie średnich	u=0,899; p>0,05					



Ryc. 5. Stosowanie menopauzalnej terapii hormonalnej przez badane pacjentki

Według Brintona i wsp. jedna lub więcej donoszonych ciąż zmniejsza ryzyko raka endometrium o 60% w porównaniu do nieródek [6]. Zdaniem Parazziniego ryzyko raka endometrium u wieloródek jest o 30% mniejsze niż u kobiet, które nigdy nie rodziły [15, 16]. Z duńskich badań przeprowadzonych przez Parslov i wsp. wynika, że przebycie dwóch porodów o czasie zmniejsza ryzyko raka endometrium o 88% [17]. Największy wpływ na zmniejszenie ryzyka raka endometrium wykazuje pierwszy poród. Efekt ten jest wyraźniejszy u kobiet przed menopauzą niż po menopauzie [18].

Istnieje wiele teorii tłumaczących zmniejszenie ryzyka względnego raka trzonu macicy u kobiet z przynajmniej jedną donoszoną ciążą. Niektórzy badacze sugerują, że wiąże się to z usuwaniem powierzchniowych komórek nabłonka we wczesnych i późnych stadiach złośliwej transformacji, podczas gdy kolejne porody wywierają już niewielki efekt protekcyjny. Okres ciąży związany jest również z wysoką ekspozycją na progesteron, co ma związek ze zmniejszeniem aktywności mitotycznej błony śluzowej trzonu macicy, zmniejszeniem ryzyka nieprawidłowej transformacji i proliferacji endometrium [15]. Badacze ze Stanów Zjednoczonych zauważyli mniejszą częstość występowania raka endometrium u kobiet zamężnych w porównaniu do kobiet w stanie wolnym [7]. Nasze badania nie potwierdziły danych podawanych w literaturze o protekcyjnym działaniu ciąży i przebytych porodów oraz ich wpływie na zmniejszenie ryzyka transformacji nowotworowej endometrium u wieloródek.

### Wiek urodzenia pierwszego dziecka

Kvåle i wsp. (1988), Albrektsen i wsp. (1995), Parslov (2000), a ostatnio Wernli i wsp. (2006) zaobserwowali, że ryzyko raka trzonu macicy jest odwrotnie proporcjonalne do wieku urodzenia pierwszego dziecka [9, 17–19].

Tych obserwacji nie potwierdził Parazzini i wsp. [15, 16, 20]. W prezentowanym badaniu wiek urodzenia pierwszego dziecka nie różnił się istotnie w obu grupach, a nawet odsetek kobiet, które urodziły pierwsze dziecko przed 25. rokiem życia, był większy w grupie kobiet z rakiem endometrium niż w grupie kontrolnej.

### Wiek urodzenia ostatniego dziecka

Lesko i wsp. badając wpływ wieku ostatniego porodu na ryzyko raka, stwierdzili istotną statystycznie zależność między wiekiem urodzenia ostatniego dziecka a ryzykiem zachorowania na raka endometrium. Kobiety rodzące po 40. roku życia wykazują zgodnie z obserwacjami badacza blisko 60-procentowe zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka w porównaniu z kobietami rodzącymi we wczesnym okresie życia [10].

Wynder i wsp. obserwowali niższy średni wiek urodzenia pierwszego dziecka u kobiet z rakiem endometrium w porównaniu do grupy kontrolnej [21].

Nieznany jest mechanizm tłumaczący związek między posiadaniem dziecka w późnym wieku a zmniejszeniem ryzyka raka trzonu macicy. Być może u kobiet rodzących w późnym wieku reprodukcyjnym cięża niweluje występujące często w tym okresie cykle bezowulacyjne, które zwiększają ryzyko raka [5–16]. W niniejszym opracowaniu nie badano zależności między wiekiem urodzenia ostatniego dziecka a ryzykiem raka trzonu macicy, gdyż tylko 2 pacjentki urodziły ostatnie dziecko po 40. roku życia.

### Karmienie piersią

W prezentowanym badaniu nie zaobserwowano związku między długością okresu karmienia piersią a rakiem endometrium. Być może w badanej przez autorów grupie odsetek kobiet karmiących był zbyt mały, a przeciętny czas karmienia piersią zbyt krótki, by zaobserwować takie różnice.

Rosenblatt i wsp. badając w grupie 225 kobiet zależności między karmieniem piersią a ryzykiem raka trzonu macicy, stwierdzili istotne zmniejszenie ryzyka względnego raka endometrium u kobiet karmiących piersią, które było wprost proporcjonalne do czasu laktacji. U kobiet, które karmiły od 13–72 mies., długość protekcyjnego działania karmienia piersią wynosiła 21 lat, u kobiet karmiących powyżej 72 mies. okres ten był odpowiednio dłuższy. Jednocześnie zauważono, że ochronne działanie laktacji u kobiet długo karmiących piersią utrzymuje się do 55. roku życia, natomiast u kobiet krótko karmiących (poniżej roku) do 50. roku życia [22].

Próbując wytłumaczyć korzystny wpływ laktacji na błonę śluzową trzonu macicy, Baird i wsp. zaobserwowali zmniejszenie w tym okresie poziomu estrogenów i progesteronu we krwi, przy czym zmniejszenie poziomu estrogenów było wyraźniejsze [23].

Z kolei Salazar-Martinez i wsp. zaobserwowali, że kobiety karmiące piersią dłużej niż 5 mies. mają 2–3-krot-

nie mniejsze ryzyko zachorowania na raka endometrium w porównaniu do kobiet nigdy niekarmiących [24].

### Wiek wystąpienia menopauzy

Większość kobiet z rozpoznaniem rakiem endometrium (91,1%) to kobiety po menopauzie. Średni wiek wystąpienia menopauzy w grupie kobiet z rakiem trzonu macicy wynosił 50,8 roku, natomiast w grupie kontrolnej 50,1 roku. Choć różnica ta nie była istotna statystycznie, to jednak warto zauważyć, że większy odsetek kobiet z menopauzą po 55. roku życia był w grupie kobiet z rakiem.

W literaturze fachowej większość badaczy zgadza się, że późna menopauza wiąże się ze zwiększonym ryzykiem raka błony śluzowej trzonu macicy. Elwood i wsp. wykazali, że kobiety, u których ostatnia miesiączka wystąpiła po 52. roku życia, charakteryzują się 1,7 razy wyższym ryzykiem zachorowania na raka endometrium w porównaniu do kobiet, u których menopauza wystąpiła przed 49. rokiem życia [25].

Xu i wsp. podają, że wystąpienie menopauzy po 55. roku życia niesie ze sobą 5-krotnie wyższe ryzyko zachorowania na raka trzonu macicy w porównaniu z menopauzą przed 45. rokiem życia [8].

La Vecchia i wsp. odnieśli wiek wystąpienia menopauzy do 3 grup kobiet – przed 55. rokiem życia, między 55.–64. rokiem życia oraz po 65. roku życia, i zaobserwowali największy wskaźnik względnego ryzyka zachorowania u kobiet po 65. roku życia, w porównaniu z tymi, u których menopauza wystąpiła przed po 53. rokiem życia [26].

Według Mc Phersona i wsp. kobiety, u których menopauza wystąpiła po 55. roku życia, mają 1,87 razy wyższe ryzyko zachorowania na raka w porównaniu do kobiet z menopauzą przed 45. rokiem życia [27]. Wynder i wsp. podają średni wiek menopauzy dla kobiet z rakiem endometrium – 49,53 roku ( $\pm 4,44$ ), a w grupie kontrolnej 47,97 $\pm$ 4,47 roku, a różnica ta jest istotna statystycznie [21]. Trudno orzec, jak to się ma do podawanego w literaturze średniego okresu menopauzy 51–52 lat – niestety, brak jest opracowań porównawczych.

Późne wystąpienie menopauzy związane jest z przedłużoną stymulacją estrogenową, bez zrównoważenia gestagenowego, ponieważ w okresie okołomenopauzalnym wzrasta liczba cykli bezowulacyjnych, co w konsekwencji prowadzi do niedoboru progesteronu.

### Okres miesiączkowania

Średnia długość okresu miesiączkowania w ciągu całego życia (wiek menopauzy – wiek *menarche*), choć nie różniła się istotnie w obu badanych grupach, była jednak nieco dłuższa w grupie kobiet z rakiem endometrium.

Nasze badania nie potwierdziły zatem obserwacji Mc Phersona i wsp., którzy stwierdzili wzrost ryzyka wraz ze wzrostem długości miesiączkowania [27].

### Wiek menarche

Średni wiek wystąpienia pierwszej miesiączki w badanej przez autorów grupie kobiet z rakiem endometrium wynosił 13,7 roku, natomiast w grupie kontrolnej 13,3 roku. Podobnie jak w badaniach Wynder i wsp. nie stwierdzono istotnego związku między wczesną pierwszą miesiączką a wzrostem ryzyka raka trzonu macicy [21].

Brinton i wsp. [15] oraz inni badacze (Kalandidi i wsp., Mc Person i wsp.) postulują, że wczesna *menarche* zwiększa ryzyko raka trzonu macicy [28, 29]. Według Brintona kobiety, u których pierwsza miesiączka wystąpiła przed 12. rokiem życia, mają 2-krotnie większe ryzyko zachorowania na raka endometrium w porównaniu do kobiet z *menarche* po 17. roku życia [15]. Podobne wyniki podaje Elwood i wsp. (1,6-krotny wzrost ryzyka) [25]. Xu i wsp. stwierdzili, że kobiety, u których *menarche* wystąpiła po 17. roku życia, mają o 45% mniejsze ryzyko zachorowania w porównaniu z kobietami, u których pierwsza miesiączka pojawiła się przed 12. rokiem życia, efekt protekcyjny późnej miesiączki jest zaś bardziej widoczny u kobiet przed menopauzą niż po menopauzie [8]. La Vecchia i wsp. podają, że ryzyko względne raka endometrium w grupie kobiet z *menarche* przed 11. rokiem życia wynosi 3,9, natomiast *menarche* po 15. roku życia nie wykazuje wpływu na to ryzyko [26].

Z badania Bratosa i wsp. wynika, że średnie 5-letnie przeżycia dla kobiet z rakiem trzonu macicy, u których pierwsza miesiączka wystąpiła przed 13. rokiem życia, wynoszą 66% w porównaniu z 88% w grupie kobiet z *menarche* po 15. roku życia [30].

### Typ miesiączki

Wynder i wsp. sugerują wzrost ryzyka transformacji nowotworowej endometrium u kobiet z obfitymi krwawieniami miesięcznymi, którym towarzyszy bolesność i napięcie piersi [21]. Z kolei Xu i wsp. wiążą wzrost ryzyka raka endometrium z przedłużonymi krwawieniami miesięcznymi. Zaobserwowali oni, że kobiety z krwawieniami miesięcznymi trwającymi 5–7 dni mają istotnie statystycznie wyższe ryzyko zachorowania w porównaniu do kobiet krwawiących poniżej 5 dni. W tym samym opracowaniu badacze nie opisali zależności między regularnością i długością cyklu miesiączkowego a rozwojem nowotworu [8]. Wyniki badania prezentowanego w niniejszej pracy wykazały, że obfitość krwawień miesięcznych, długość oraz regularność cyklu miesiączkowego nie różniły się w sposób istotny w porównywanych grupach pacjentek.

### Antykoncepcja hormonalna

Wpływ stosowania antykoncepcji hormonalnej na ryzyko raka endometrium zależy od składu tabletek antykoncepcyjnych.

Według Rosenblatt i wsp. ryzyko względne wystąpienia raka endometrium u kobiet stosujących preparaty zawierające wysoką dawkę estrogenów i niską proge-

stageny jest podobne do ryzyka populacyjnego (RR=1,1 przy 95%CI: 0,13–9,06), natomiast jest znacznie obniżone u kobiet stosujących preparaty zawierające niską dawkę estrogenów i wysoką gestageny (RR=0,24 przy 95%CI: 0,00–1,08) [31].

Jednak większość badaczy uważa, że ryzyko wystąpienia raka trzonu macicy zmniejsza się u kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną powyżej 12 mies. Rubin ocenia zmniejszenie tego ryzyka o 60%, natomiast Parslov o 45%. Zdaniem Schlesselmana i wsp. kobiety stosujące antykoncepcję hormonalną dłużej niż 2 lata mają o 38% niższe ryzyko zachorowania na raka endometrium [12, 32, 33].

Wyniki naszych badań wykazały, że kobiety z grupy kontrolnej stosowały antykoncepcję hormonalną istotnie częściej i dłużej niż kobiety z rozpoznaniem raka endometrium.

### Wkładka wewnątrzmaciczna

W literaturze fachowej większość badaczy jest zdania, że u kobiet stosujących kiedykolwiek wkładkę wewnątrzmaciczną (ang. *intrauterine device* – IUD) następuje zmniejszenie ryzyka transformacji nowotworowej endometrium [10, 11, 19].

Parazzini i wsp. zaobserwowali, że tylko 2 z grupy 453 włoskich kobiet z rakiem endometrium stosowały IUD (0,4%) w porównaniu do 2,3% kobiet z grupy kontrolnej [10, 11].

W badaniach Wernli i wsp. w grupie ok. 260 tys. chińskich kobiet 28% kiedykolwiek stosowało wkładkę wewnątrzmaciczną, co wskazuje na wysoką moc statystyczną jej badań. Stwierdziła ona istotne zmniejszenie ryzyka raka u kobiet stosujących tę formę antykoncepcji [19].

Podobne wyniki uzyskali Hill i wsp., obserwując obniżone ryzyko raka wśród amerykańskich kobiet stosujących IUD (RR=0,61, 95%CI: 0,41–0,89). Jednocześnie zaobserwowano, że ryzyko to nie było zależne od czasu stosowania wkładki (z badania wyłączone wkładki wewnątrzmaciczne uwalniające gestageny). Większy efekt protekcyjny wkładki wewnątrzmacicznej zaobserwowano u kobiet w późnym wieku reprodukcyjnym w porównaniu do kobiet w młodszym wieku [34].

Mechanizm ochronny IUD na endometrium pozostaje niejasny. Wkładka wewnątrzmaciczna, działając jak ciało obce w jamie macicy, indukuje stan zapalny i związane z tym zmiany immunologiczne i biochemiczne w błonie śluzowej macicy. Stanford i wsp. sugerują, że IUD zmniejsza aktywność mitotyczną endometrium, zmniejsza zagęszczenie receptorów estrogenowych i progesteronowych, nie wpływając jednocześnie na poziom tych hormonów w surowicy krwi [35].

Powyższych obserwacji nie potwierdzili eksperci WHO (Rosenblatt i wsp.), którzy podczas 10-letniej obserwacji 226 kobiet z rakiem endometrium i 1529 kobiet z grupy kontrolnej nie zauważyli istotnych korelacji między stosowaniem IUD a ryzykiem nowotworu [36].



W naszym badaniu zaledwie 7 kobiet w obu grupach stosowało wcześniej wewnątrzmaciczną wkładkę antykoncepcyjną (IUD), w tym jedna uwalniającą lewonorgestrel, co uniemożliwia wyciągnięcie wniosków. W grupie polskich kobiet stosowanie zarówno antykoncepcji hormonalnej, jak i wkładki wewnątrzmacicznej było mało popularne, również z powodu niezgodności z naukami Kościoła.

### Menopauzalna terapia hormonalna

Wielu badaczy podkreśla istnienie związku między stosowaniem estrogenowej terapii hormonalnej a zachorowaniem na raka błony śluzowej macicy. Wpływ ten zależy od czasu stosowania estrogenów, ich dawki i rodzaju oraz czasu stosowania wstawki gestagennej i rodzaju progestagenu.

Bez wątplenia największe ryzyko transformacji nowotworowej endometrium ma związek ze stosowaniem monoterapii estrogenowej u kobiet z zachowaną macicą.

Z analizy przeprowadzonej przez Beresford i wsp. w grupie 832 kobiet z rakiem trzonu macicy wynika, że kobiety stosujące monoterapię estrogenową powyżej 6 mies. mają 4-krotnie wyższe ryzyko zachorowania na raka endometrium [37]. Według Grady i wsp. ryzyko zachorowania na raka endometrium u kobiet stosujących monoterapię estrogenową jest ponad 2-krotnie wyższe niż u kobiet niestosujących żadnej formy terapii hormonalnej i wzrasta do 10 razy przy długotrwałej terapii trwającej ponad 10 lat. Ryzyko jest podwyższone jeszcze przez 5 lat po zaprzestaniu terapii [38]. Opublikowane przez Berala i wsp. wyniki badania *Million Women Study*, obejmującego 716 736 brytyjskich kobiet i porównującego wpływ wszystkich form terapii hormonalnej na ryzyko raka endometrium, wskazują, że ryzyko to w przypadku stosowania monoterapii estrogenowej było najwyższe i wynosiło  $RR=1,45$  [39].

Zastosowanie wstawki gestagennej do terapii estrogenowej zmniejsza ryzyko endometrium. W badaniach Beresford i wsp. ryzyko względne raka endometrium u kobiet stosujących cykliczną terapię estrogenowo-gestageną wynosiło  $RR=1,4$ , przy czym jeśli gestageny były stosowane krócej niż 10 dni, ryzyko wynosiło  $RR=3,1$ , a przy uzupełnieniu terapii gestagenami przez 10–21 dni wartość ryzyka znacznie się obniżała ( $RR=1,3$ ) [37]. W badaniach Berala kobiety, które stosowały cykliczną terapię estrogenowo-gestagenową, miały ryzyko rozwoju raka endometrium nieznacznie podwyższone – wynosiło ono  $RR=1,05$  [39]. Weiderprass i wsp. podają, że przy stosowaniu cyklicznej terapii estrogenowej z wstawką gestageną trwającą ponad 10 dni ryzyko względne raka endometrium wynosi  $OR=1,6$  [40].

We wszystkich powyższych badaniach jedynie stosowanie terapii ciągłej estrogenowo-gestagennej obniżało ryzyko raka błony śluzowej trzonu macicy [37–40].

W badanej przez nas grupie odsetek kobiet przyjmujących ciągłą terapię estrogenowo-gestagenową był

istotnie większy w grupie kontrolnej, co może wskazywać na jej rolę ochronną.

### Poronienia

McPherson i wsp. stwierdzili 2,8-krotnie większe ryzyko raka endometrium u kobiet, u których ostatnia ciąża była zakończona poronieniem. Badacze sugerują występowanie w błonie śluzowej macicy już w chwili zajścia w ciążę nieprawidłowo różnicujących się komórek, które są odpowiedzialne zarówno za poronienie, jak i raka endometrium [27]. Inni uważają, że związek niemożności donoszenia ciąży z rakiem endometrium wynika z współistniejącego niedoboru progesteronu.

W badanej przez autorów populacji kobiet polskich średnia liczba poronień w grupie chorych z rakiem endometrium była mniejsza niż w grupie kontrolnej.

### Aborcje

Opinie na temat wpływu aborcji na ryzyko raka endometrium są podzielone. Według Xu i wsp. indukowane poronienie zmniejsza ryzyko raka endometrium o 30% [8]. Zbliżonych obserwacji dokonali La Vecchia i wsp. [26]. Z kolei Kvåle i wsp. nie poczynili podobnych spostrzeżeń [18]. Według McPhersona natomiast ryzyko to jest proporcjonalne do liczby aborcji [27]. Badane przez autorów kobiety unikały udzielania informacji o ewentualnych aborcjach w przeszłości, dane były mało wiarygodne, dlatego nie analizowano wpływu tego czynnika na występowanie raka endometrium.

### Piśmiennictwo

1. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30.
2. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VII. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. (eds). IARC Scientific Publications, Lyon 1997.
3. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Curie-Skłodowskiej, Warszawa 2006.
4. Weber A, Belinson J, Piedmonte M, et al. Risk factors for endometrial hyperplasia and cancer among women with abnormal bleeding. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 594-8.
5. Feldman S, Cook EF, Harlow BL, Berkowitz RS. Predicting endometrial cancer among older women who present with abnormal vaginal bleeding. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 376-81.
6. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1317-25.
7. Inoue M, Okayama A, Fujita M, et al. A case-control study on risk factors for uterine endometrial cancer in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1994; 85: 346-50.
8. Albrektsen G, Heuch I, Tretli S, Kvåle G. Is the risk of cancer of the corpus uteri reduced by a recent pregnancy? A prospective study of 765,756 Norwegian women. *Int J Cancer* 1995; 61: 485-90.
9. Kvåle G, Heuch I, Ursin G. Reproductive factors and risk of cancer of the uterine corpus: a prospective study. *Cancer Res* 1988; 48: 6217-21.
10. Wernli KJ, Ray RM, Gao DL, et al. Menstrual and reproductive factors in relation to risk of endometrial cancer in Chinese women. *Cancer Causes Control* 2006; 17: 949-55.
11. Lesko S, Rosenberg L, Kaufman DW, et al. Endometrial cancer and age at last delivery: evidence for an association. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 554-9.

12. Brinton LA, Sakoda LC, Lissowska J, et al. Reproductive risk factors for endometrial cancer among Polish women. *Br J Cancer* 2007; 96: 1450-6.
13. Benschushan A, Paltiel O, Brzeziński A, et al. Ovulation induction and risk of endometrial cancer: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 98: 53-7.
14. Lambe M, Wu J, Weiderpass E, Hsieh CC. Childbearing at older age and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 1999; 10: 43-9.
15. Xu WH, Xiang YB, Ruan ZX, et al. Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in urban Shanghai. *Int J Cancer* 2004; 108: 613-9.
16. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, et al. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 522-7.
17. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, et al. Role of reproductive factors on the risk of endometrial cancer. *Int J Cancer* 1998; 76: 784-6.
18. Parslov M, Lidgaard O, Klinton S, et al. Risk factors among young women with endometrial cancer: a Danish case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182 (1 Pt 1): 23-9.
19. Menkiszak J, Dębniak B, Bedner R. Główne czynniki ryzyka w raku trzonu macicy. *Gin Pol* 1996; 67: 21-3.
20. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975; 293: 1164-7.
21. Wynder EL, Escher GE, Mantel G. An epidemiological investigation of cancer of the endometrium. *Cancer* 1996; 19: 489-520.
22. Rosenblatt K, Thomas D. Prolonged lactation and endometrial cancer. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 499-503.
23. Baird DT, McNeilly AS, Sawers RS, Sharpe RM. Failure of estrogen-induced discharge of luteinizing hormone in lactating women. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49: 500-6.
24. Salazar-Martinez E, Lazcano-Ponce EC, Gonzalez Lira-Lira G, et al. Reproductive factors of ovarian and endometrial cancer risk in a high fertility population in Mexico. *Cancer Res* 1999; 59: 3658-62.
25. Elwood JM, Cole P, Rothman KJ, Kaplan SD. Epidemiology of endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1977; 59: 1055-60.
26. La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, et al. Risk factors for endometrial cancer at different ages. *J Natl Cancer Inst* 1984; 73: 667-71.
27. McPherson CP, Sellers TA, Potter JD, et al. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 1195-202.
28. Peterson EP. Endometrial carcinoma in young women. A clinical profile. *Obstet Gynecol* 1968; 31: 702-7.
29. Kalandidi A, Tzonou A, Lipworth L, et al. A case-control study of endometrial cancer in relation to reproductive, somatometric, and life-style variables. *Oncology* 1996; 53: 354-9.
30. Bratos K, Roszak A, Cikowska-Woźniak E, Niecewicz R. Analiza czynników epidemiologicznych u chorych z rakiem błony śluzowej trzonu macicy leczonych w Wielkopolskim Centrum Onkologii. *Gin Pol* 2002; 76: 945-50.
31. Rosenblatt K, Thomas D. Hormonal content of combined oral contraceptives in relation to the reduced risk of endometrial carcinoma. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroids Contraceptives. *Int J Cancer* 1991; 49: 840-7.
32. Rubin GL, Peterson HB, Lee NC, et al. Estrogen replacement therapy and the risk of endometrial cancer: remaining controversies. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 148-54.
33. Schlesselman JJ. Oral contraceptives and neoplasia of the uterine corpus. *Contraception* 1991; 43: 557-79.
34. Hill DA, Weiss NS, Voigt LF, Beresford SA. Endometrial cancer in relation to intra-uterine device use. *Int J Cancer* 1997; 70: 278-81.
35. Stanford JB, Mikołajczyk RT. Mechanisms of action of intrauterine devices: update and estimation of postfertilization effects. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1699-708.
36. Rosenblatt KA, Thomas DB. Intrauterine devices and endometrial cancer. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Contraception* 1996; 54: 329-32.
37. Beresford SA, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B. Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997; 349: 458-61.
38. Grady D, Gebretsadik T, Krelikowske K, et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1996; 85: 304-13.
39. Beral V, Bull D, Reeves G, et al. Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365: 1543-51.
40. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1131-7.