

Anna Markowska¹, Monika Pawałowska², Małgorzata Korcyl¹, Janina Markowska²

Rak endometrium typu I i II – nowe spojrzenie na etiologię i przebieg kliniczny

Type I and II endometrial cancer – a new look at the etiology and clinical course

Рак эндометрия I и II типа – новые идеи в этиологии и клиническом течении

¹ Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Drews

² Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Rodryg Ramlau

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Anna Markowska, Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Polna 33, 60-535 Poznań

¹ Department of Perinatology and Women's Diseases, Karol Marcinkowski Medical University in Poznan, Poland. Head: Professor Krzysztof Drews, MD, PhD

² Department of Oncology, Karol Marcinkowski Medical University in Poznan, Poland. Head: Professor Rodryg Ramlau, MD, PhD

Correspondence: Associate Professor Anna Markowska, MD, PhD, Department of Perinatology and Women's Diseases, Karol Marcinkowski Medical University in Poznan, Polna 33, 60-535 Poznań, Poland

Streszczenie

Rak endometrium jest najczęstszym nowotworem złośliwym żeńskich narządów płciowych w krajach wysoko rozwiniętych. To heterogenny nowotwór o zróżnicowanych czynnikach ryzyka, stanach przedrakowych, przebiegu klinicznym i rokowaniu. Większość przypadków ma charakter sporadyczny, jednak kobiety z zespołem Lyncha mają rodzinne predyspozycje do powstania tego nowotworu, rozwijającego się u 8–12% z nich. Mutacje w *MLH1*, *MSH2* i *MSH6* występują z równą częstością. Najnowsze badania molekularne raka endometrium wskazują, że klasyczny podział według Bokhmana – na dwa typy – jest niewystarczający, zwłaszcza w obrębie rzadszego typu II, w którym stwierdzone są zarówno raki surowicze, jak i jasnokomórkowe. Za zmianę prekursorową raka surowiczego endometrium (*uterine serous carcinoma*) uznaje się śródnaślankowego raka surowiczego (*endometrial intraepithelial carcinoma*). W badaniach immunohistochemicznych (p53, Ki67, ER i PR) wykazuje on podobieństwo do zmiany prekursorowej surowiczego raka jajnika (*serous ovarian carcinoma*), co może świadczyć o klonalnym pochodzeniu obu raków. Istnieje możliwość, że komórki z ognisk śródnaślankowego raka surowiczego migrują do jajowodu i prowadzą do śródotrzewowego rozsiewu choroby. Rozróżnienie raka surowiczego endometrium i surowiczego raka jajnika jest trudne; pomocne są badania profilu ER, PR i ocena ekspresji WT1. W ostatnich latach stwierdzono, iż rak surowiczy endometrium może mieć związek z nosicielstwem zmutowanego *BRCA1*. Badania te są istotne, gdyż u nosicieli zmutowanego *BRCA1* oprócz profilaktycznej adneksktomii powinno się rozważyć również histerektomię. Innym ważnym aspektem byłaby w tych przypadkach terapia przy pomocy inhibitorów PARP.

Słowa kluczowe: rak endometrium, ścieżki sygnałowe, podłoże molekularne

Abstract

Endometrial cancer is the most frequent malignancy of female genital organs in more developed countries. It is a heterogeneous tumor with variable risk factors, precancerous conditions, clinical course and prognosis. The majority of cases are sporadic, however endometrial cancer develops in around 8–12% of women with Lynch syndrome, who are at increased risk of this disease. *MLH1*, *MSH2* and *MSH6* mutations are observed with equal frequency. Recent molecular studies on endometrial cancer indicate that the classic division into two types according to Bokhman is insufficient, particularly with respect to type II which is less common, and which includes both serous carcinomas and clear-cell carcinomas. Endometrial intraepithelial carcinoma is considered a precursor lesion for uterine serous carcinoma. In immunohistochemical tests (p53, Ki67, ER and PR) it resembles a precursor lesion for ovarian serous carcinoma, possibly indicating the clonal origin of both carcinomas. It is possible that cells from the foci of endometrial intraepithelial carcinoma migrate to the fallopian tube and lead to the peritoneal spread of the disease. Differential diagnosis of uterine serous carcinoma and ovarian serous carcinoma is difficult; testing ER and PR profiles and evaluation of WT1 expression can prove

helpful. In recent years, it has been found that uterine serous carcinoma can be associated with the carrier state of mutated *BRCA1*. These studies are significant since in carriers of mutated *BRCA1*, apart from prophylactic adnexectomy, hysterectomy should be considered as well. Another important aspect in such cases is therapy with PARP inhibitors.

Key words: endometrial cancer, molecular background, signaling pathways

Содержание

Рак эндометрия – это наиболее распространенная злокачественная опухоль женских половых органов в высокоразвитых странах. Это гетерогенная опухоль с различными факторами риска, предраковыми состояниями, клиническим течением и прогнозом. Большинство случаев являются спорадическими, но женщины с синдромом Линча имеют наследственную склонность к образованию такого рода рака, развивающегося в 8–12% из них. Мутации в *MLH1*, *MSH2* и *MSH6* встречаются с одинаковой частотой. Последние молекулярные исследования рака эндометрия показывают, что классическая классификация по Бокхману – на два типа – недостаточна, особенно в области типа II, в котором диагностируются как серозные карциномы так и почечно-клеточный рак. Прекурсорным изменением серозной карциномы эндометрия (*uterine serous carcinoma*) считается эндотелиальный серозный рак (*endometrial intraepithelial carcinoma*). В иммуногистохимических исследованиях (p53, Ki67, ER и PR) он проявляет сходство с прекурсорным изменением серозной карциномы яичника (*serous ovarian carcinoma*), что может свидетельствовать о клональном происхождении обоих видов рака. Вполне возможно, что эндотелиальные клетки из очагов эндотелиального рака мигрируют в фаллопиевы трубы, что приводит к внутрибрюшному распространению заболевания. Разграничить серозный рак эндометрия и серозный рак яичников довольно сложно; помочь в этом могут исследования профиля ER, PR и оценка экспрессии WT1. В последние годы обнаружено, что серозный рак эндометрия может быть связан с носительством мутированного *BRCA1*. Эти исследования необходимы, поскольку у носителей мутированного *BRCA1* кроме профилактической аднексэктомии необходимо также рассмотреть гистерэктомию. Еще одним важным аспектом была бы в этих случаях терапия с использованием ингибиторов PARP

Ключевые слова: рак эндометрия, сигнальные пути, молекулярное основание

Rak endometrium to inwazyjny rak narządu rodnego, diagnozowany u 5% ogólnej populacji kobiet; w krajach rozwiniętych występuje 10 razy częściej niż w pozostałych. Każdego roku w Unii Europejskiej rejestruje się ponad 88 000 zachorowań⁽¹⁻³⁾. Istnieją dwa typy raka endometrium: typ I i typ II.

Typ I jest częstszy (około 80% wszystkich raków endometrium) i histologicznie związany z dobrze poznanymi czynnikami ryzyka, takimi jak otyłość, nadciśnienie, cukrzyca, hiperestrogenizm (egzo- lub endogeny) oraz czynniki reprodukcyjne (wczesna menarche, brak owulacji i ciąż, późna menopauza)^(1,3,4).

Większość raków tego typu ma charakter sporadyczny (bez predyspozycji genetycznych), ale według szacunków przynajmniej 3% kobiet ma mutacje autosomalne genów naprawczych DNA-MMR (*mismatch repair*), stanowiące podstawę do rozpoznania zespołu Lyncha^(5,6). Ryzyko życiowe rozwoju raka endometrium w tym zespole wynosi 33–60%. Podczas 10-letniego skriningu wśród 197 kobiet z zespołem Lyncha i rakiem endometrium stwierdzono mutację w genach *MLH1*, *MSH2* i *MSH6* (z porównywalną częstością)^(6,7). W tym typie raka endometrium niestabilność mikrosatelitarną (*microsatellite instability*, MSI), mutacje w genach *KRAS*, *PTEN*, *PIK3CA* oraz mutacje β-kateniny, biorącej udział w adhezji komórkowej, spotyka się równie często jak w raku jelita grubego^(2,3).

Ring i wsp.⁽⁸⁾ badali u 111 kobiet z zespołem Lyncha chorych na raka endometrium ekspresję statminy (STMN1) – białka

Endometrial cancer is an invasive malignancy of female reproductive organs. It is diagnosed in 5% of the general female population and its prevalence is 10 times higher in developed countries. Each year, over 88,000 new cases are diagnosed in the European Union⁽¹⁻³⁾. There are two types of endometrial cancer: type I and type II.

Type I is more common (approximately 80% of all endometrial cancers) and histologically associated with well-known risk factors such as obesity, hypertension, diabetes, hyperestrogenism (both exo- and endogenous) and reproduction-related factors (late menarche, lack of ovulation and gestation, late menopause)^(1,3,4).

Most cancers of this type are sporadic (with no genetic predisposition), but it is estimated that at least 3% of women have autosomal mutations of DNA-MMR (*mismatch repair*) genes, the basis for the diagnosis of Lynch syndrome^(5,6). The risk of endometrial cancer in patients with this syndrome ranges from 33% to 60%. During a 10-year screening conducted among 197 women with Lynch syndrome and endometrial cancer, mutations in *MLH1*, *MSH2* and *MSH6* genes were detected (with comparable frequency)^(6,7).

In this type of endometrial cancer, microsatellite instability, *KRAS*, *PTEN* and *PIK3CA* gene mutations and a mutation of β-catenin, involved in cell adhesion, are encountered as frequently as in colorectal cancer^(2,3).

In the group of 111 women with Lynch syndrome and endometrial cancer, Ring *et al.*⁽⁸⁾ tested the expression

regulującego mikrotubule i uczestniczącego w szlaku kinazy fosfoinozytolu-3 (PI3K), odgrywającego rolę w procesach proliferacji, migracji komórek i przerzutowaniu. Wysoka ekspresja tego białka związana była z rakiem mniej zróżnicowanym i z bardziej zaawansowanym stadium choroby oraz inwazją naczyń limfatycznych. Autorzy sugerują, że STMN1 może być celem terapii docelowej w omawianym typie raka.

Z kolei badania Zhu i wsp.⁽⁹⁾ nad ekspresją tubuliny III, członka nadrodziny tubulin biorących udział w tworzeniu struktur mikrotubularnych cytoszkieletu komórki, nie wykazały związku z ekspresją innych czynników prognostycznych, takich jak ekspresja receptorów PR i ER (progesteronowych i estrogenowych), czy też stopniem klinicznym i dojrzałością histologiczną raka.

Uważa się, iż stosowanie tamoksyfenu, wybiórczego modulatora receptora estrogenowego (*selective estrogen receptor modulators*, SERM), u kobiet z rakiem piersi zwiększa ryzyko raka endometrium, zwłaszcza w przypadku pacjentek przyjmujących uprzednio estrogeny. Wykazano stymulujący wpływ leku na zrąb macicy i komórki nabłonka, prowadzący do zmian hiperplastycznych, a nawet do raka. Chociaż w rakach endometrium związanych z tamoksyfenem częściej stwierdzano mutacje p53, są to histologicznie raki endometrioidalne^(3,10,11).

W endometrium istnieje złożona współzależność na poziomie receptorów estrogenowych i progesteronowych. W raku typu I we wczesnych stadiach i postaciach wysoko zróżnicowanych obecne są oba typy receptorów – w przeciwieństwie do nowotworów o wysokim stopniu zaawansowania z niskim zróżnicowaniem, gdzie tych receptorów brak⁽¹²⁾. Wykazano, że ekspresja izoformy receptora estrogenowego ERβ2 znamienne obniża się w raku endometrioidalnym (w porównaniu z endometrium proliferującym), zwłaszcza w rakach nisko zróżnicowanych, co może dowodzić jej udziału w progresji raka⁽¹³⁾.

Badania stężenia surwiwiny w grupie raków endometrioidalnych wykazały jego wzrost wraz ze spadkiem zróżnicowania nowotworu (G). Surwiwina może być ważną tarczą w terapii celowanej⁽¹⁴⁾.

W typie I raka endometrium zostały ustalone i dobrze zdefiniowane stany przedrakowe. Opracowano również zasady postępowania profilaktycznego.

Rozrosty endometrium mogą wykazywać progresję do raka – dotyczy to mniej niż 2% hiperplazji bez atypii i 23% hiperplazji z atypią⁽¹³⁾.

Sądzi się, że kobiety z zespołem Lyncha powinny rozważyć propozycję histerektomii z przydatkami po urodzeniu zaplanowanej liczby dzieci, ponieważ w zespole Lyncha również istnieje ryzyko rozwoju raka jajnika; jest ono niższe niż dla raka endometrium i wynosi 8–12%^(6,7).

Wyniki przeglądu 45 artykułów wskazują, iż w profilaktyce raka endometrium ważne są obniżenie stężenia IGF-1, związanego z proliferacją komórek, oraz walka z otyłością^(15,16).

Typ II raka endometrium występuje rzadziej, u około 20% pacjentek. Jest niezależny od hormonów, wykrywany

of stathmin (STMN1) – a protein that regulates microtubules and participates in the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) pathway, which plays a role in cell proliferation, migration and metastatic processes. Its high expression was associated with less differentiated cancer, a more advanced stage of the disease and lymphatic vessel invasion. The authors suggest that STMN1 can be the target in targeted therapy for this type of cancer.

Moreover, Zhu *et al.*⁽⁹⁾ conducted studies on tubulin III, a member of the superfamily of tubulins that participates in the formation of microtubular structures of the cell cytoskeleton. The studies did not reveal any relationship with the expression of other prognostic factors, such as PR (progesterone) and ER (estrogen) receptors, or with the clinical stage and histological maturity of cancer.

It is believed that tamoxifen, a selective estrogen receptor modulator (SERM), used in the treatment of breast cancer increases the risk of endometrial cancer, particularly in patients who had taken estrogens in the past. It has been demonstrated that the drug has a stimulatory effect on the uterine stroma and epithelial cells, leading to hyperplastic lesions and even to cancer. Although in tamoxifen-associated endometrial cancers p53 mutations are more frequently detected, these are histologically endometrioid cancers^(3,10,11).

In the endometrium, a complex interrelation exists at the level of estrogen and progesterone receptors. By contrast with high-grade poorly differentiated cancers, in which these receptors are not observed, both of these receptors are present in type I cancers with early stages and highly differentiated forms⁽¹²⁾. It has been demonstrated that the expression of ERβ2 isoform significantly declines in endometrioid cancer (as compared to proliferative endometrium), particularly in poorly differentiated cancers, which might prove that it is involved in their progression⁽¹³⁾.

Studies on survivin levels in the group of endometrioid cancers have demonstrated it increases as the grade of tumor differentiation decreases (G). Survivin can be an important target in targeted therapy⁽¹⁴⁾.

In type I endometrial cancer, the precancerous conditions are well-established and defined. Moreover, the principles of prevention have been determined.

Endometrial hyperplasia can be associated with cancer progression. This concerns less than 2% of hyperplasia without atypia and 23% of hyperplasia with atypia⁽¹³⁾.

It is believed that patients with Lynch syndrome should consider hysterectomy with salpingo-oophorectomy when they have delivered the planned number of children since the risk of ovarian cancer is also observed in such patients (the risk is lower than that of endometrial cancer and ranges from 8 to 12%)^(6,7).

The results of a review of 45 articles indicate that a decrease of IGF-1 levels (associated with cell proliferation) and anti-obesity programs are important features of endometrial cancer prevention^(15,16).

Type II endometrial cancer is diagnosed more rarely. It is found in approximately 20% of patients. It is non-hormone

w zaawansowanych stadiach, bardziej agresywny. Charakteryzuje się wysoką śmiertelnością i niezwykle heterogennością. Do tej grupy należą raki surowicze (*uterine serous carcinoma*, USC) i jasnokomórkowe (*clear cell carcinoma*)^(1,4,17).

Jak wykazały badania immunohistochemiczne, w typie II ekspresja p53 jest wysoka, a zatem supresorowy gen, który uległ mutacji, nie może pełnić funkcji kontroli naprawczej DNA; mutacje stwierdzane są już we wczesnych etapach rozwoju raka⁽¹⁸⁻²¹⁾.

Za zmianę prekursorową USC uznaje się śródbłonkowego raka surowiczego (*endometrial intraepithelial carcinoma*, EIC), powstającego na podłożu atroficznego endometrium^(1,2,20,21).

Roelofsen i wsp.⁽²²⁾ wykryli – na podstawie badania immunohistochemicznego p53, Ki67 oraz ER i PR – że EIC ma identyczny schemat ekspresji jak zmiana prekursorowa w raku jajnika (*serous ovarian carcinoma*, SOC), co wskazywałoby na ich klonalne pochodzenie. Zdaniem autorów z ognisk EIC komórki migrują wzdłuż jajowodu, co może doprowadzić do śródtrzewnowego raka surowiczego. Hipotezę tę wspiera fakt, iż histerektomia i usunięcie jajowodów redukują ryzyko rozwoju raka jajnika⁽²³⁾. Podaje to w wątpliwość pogląd, że miejscem rozwoju surowiczego raka jajnika są strzępki jajowodu; ponadto stwierdzono ogniska raka surowiczego poza macicą u kobiet z śródbłonkowym rakiem endometrium^(24,25).

Zgodnie z wynikami analizy pacjentek z USC dokonanej przez Sho i wsp.⁽²⁶⁾ ekspresja receptora estrogenowego α (ER α) i nadekspresja p53 stwierdzane w zaawansowanych stadiach raka są złymi czynnikami prognostycznymi i sugerują rozsiew nowotworowy poza macicą. Rozróżnienie raków jajnika (OSC) i endometrium (USC) jest trudne. Według wymienionych autorów w rozpoznaniu różnicowym ważne są trzy markery: receptory ER, PR i ekspresja białka WT1 – produktu genu Wilms, obecnego w 93% przypadków raka surowiczego jajnika.

Hedley i wsp.⁽²⁷⁾ dowiedli, iż ekspresja WT1 jest stwierdzana aż w 44% USC i związana z krótszym czasem wolnym od choroby (*disease-free survival*, DFS) niż USC bez tej ekspresji (odpowiednio: 15 i 38 miesięcy). W innych badaniach wskazano, że nadekspresja HER2 koreluje z niskim przeżyciem w omawianej grupie pacjentek⁽²⁸⁾. W ostatnich latach pojawiły się sugestie, iż rak surowiczy endometrium może mieć związek z nosicielstwem zmutowanego genu *BRCA1*^(29,30).

W badaniach Bruchima i wsp.⁽²⁹⁾ ponad 25% kobiet żydowskich, u których stwierdzono USC, było nosicielkami mutacji w tym genie. Podobne opracowanie zaprezentowano na ASCO 2013. Następnie opublikowano informację, że istnieje podgrupa pacjentek w młodym wieku, u których rozwinęły się rak piersi i surowiczy rak endometrium (chore nieleczone tamoksyfenem), mogąca prezentować zespół rak piersi – rak jajnika⁽³⁰⁾. Badania te są klinicznie istotne ze względu na profilaktykę. U nosicielek takiego wrodzonego zespołu należałoby rozważyć nie tylko

dependent, more aggressive and diagnosed in advanced stages. It is characterized by high mortality rates and unusual heterogeneity. This group includes uterine serous carcinoma (USC) and clear-cell carcinoma^(1,4,17).

Immunohistochemical studies have revealed that the p53 expression in type II is high, and the suppressed, mutated gene cannot fulfil the DNA repair control function. Mutations can be detected in early stages of cancer development⁽¹⁸⁻²¹⁾.

It is thought that the precursor lesion in USC is endometrial intraepithelial carcinoma (EIC) which arises from atrophic endometrium^(1,2,20,21).

Based on immunohistochemical testing of p53, Ki67 as well as ER and PR, Roelofsen *et al.*⁽²²⁾ observed that the expression pattern of EIC is identical to that of the precursor lesion in serous ovarian carcinoma (SOC), indicating their clonal origin. According to the authors, cells migrate from EIC foci along the fallopian tube, leading to peritoneal serous carcinoma. This hypothesis is supported by the fact that hysterectomy and bilateral salpingectomy reduce the risk of developing ovarian carcinoma⁽²³⁾. This questions the hypothesis that serous ovarian carcinoma develops from the fimbriae of the fallopian tube. Moreover, foci of serous carcinoma beyond the uterus have been detected in women with intraepithelial endometrial carcinoma^(24,25).

According to the analysis of patients with USC conducted by Sho *et al.*⁽²⁶⁾, the estrogen receptor α (ER α) expression and p53 overexpression, observed in advanced stadia of cancer, are unfavorable prognostic factors and suggest neoplastic spread beyond the uterus. Differentiation between ovarian carcinoma (OSC) and endometrial cancer (USC) is difficult. According to the authors mentioned above, three markers are important in a differential diagnosis: ER and PR receptors and the expression of WT1 (Wilms tumor gene product, which is present in 93% of ovarian serous carcinoma cases).

Hedley *et al.*⁽²⁷⁾ have demonstrated that WT1 expression is detected in 44% of USC and associated with shorter disease-free survival as compared to USC without the expression of WT1 (15 and 38 months, respectively). Other studies have revealed that HER2 overexpression correlates with short survival in such a group of patients⁽²⁸⁾. In recent years, it has been suggested that uterine serous carcinoma can be associated with the carrier state of mutated *BRCA1*^(29,30).

Bruchim *et al.*⁽²⁹⁾ report that over 25% of Jewish women with USC were carriers of a mutation in this gene. A similar review was presented during ASCO 2013. Subsequently, a notification was published stating that there is a subgroup of patients at a young age with breast cancer and uterine serous carcinoma (patients with no history of tamoxifen therapy) that can manifest a breast-ovarian cancer syndrome⁽³⁰⁾. These studies are clinically significant in the view of prophylaxis. The carriers of this congenital syndrome should consider not only preventive

profilaktyczne wycięcie przydatków, lecz także histerektomię. Ponadto można by rozważyć leczenie inhibitorami PARP⁽³⁰⁾.

Przedstawione wyniki badań nie stanowią jednak ustalonego standardu postępowania. Setiawan i wsp.⁽³¹⁾ zaprezentowali 10 badań kohortowych i 14 typu *case-control* opracowanych przez Konsorcjum Epidemiologii Raka Endometriumu (7246 raków endometrioidalnych, 508 raków surowicznych i 35 312 kobiet w grupie kontrolnej), z których wynika, że profile czynników ryzyka raków endometriumu typu I i II są pod wieloma względami dość podobne, co sugeruje wspólne szlaki etiologiczne. Podobną teorię przedstawiła Grupa Robocza Ginekologów Onkologów⁽³⁾ – według niej część raków endometriumu typu II może wywodzić się drogą mutacji i progresji z typu I.

Podsumowując: typ II raka endometriumu USC wymaga dalszych badań. Ze względu na rzadkie występowanie choroby i jej heterogenność histologiczną musiałyby to być badania wieloośrodkowe.

Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

salpingo-oophorectomy, but also hysterectomy. Moreover, treatment with PARP inhibitors may be taken under consideration⁽³⁰⁾.

The results of studies presented do not constitute a specific management standard. Setiawan *et al.*⁽³¹⁾ presented 10 cohort studies and 14 case-control studies prepared by the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium (7,246 endometrial cancers, 508 serous cancers and 35,312 controls). The studies reveal that risk factor profiles for type I and II endometrial cancers are similar in many aspects, which suggests common etiological pathways. A similar hypothesis has been presented by the Endometrial Cancer Working Group⁽³⁾. It says that some type II endometrial cancers can develop from type I by mutation and progression.

To conclude, type II endometrial cancer (USC) requires further investigation. Due to rare occurrence and histological heterogeneity, it would have to be a multicenter undertaking.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication or claim authorship rights to this publication.

Piśmiennictwo/References

1. Ali AT: Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: 384–393.
2. Colombo N, Preti E, Landoni F *et al.*: ESMO Guidelines Working Group: Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 6: vi33–vi38.
3. 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.
4. Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS *et al.*: Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2013; 129: 277–284.
5. Huang M, Djordjevic B, Yates MS *et al.*: Molecular pathogenesis of endometrial cancers in patients with Lynch syndrome. *Cancer* 2013; 119: 3027–3033.
6. Lindor NM: Lynch syndrome 101 (years, that is). *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014: 27–32.
7. Rijcken FE, Mourits MJ, Kleibeuker JH *et al.*: Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 74–80.
8. Ring KL, Connor EV, Atkins KA *et al.*: Women 50 years or younger with endometrial cancer: the argument for universal mismatch repair screening and potential for targeted therapeutics. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 853–860.
9. Zhu C, Luo J, Shi H *et al.*: Expression of tubulin, p53, Ki67, receptors for estrogen, and progesterone in endometrial cancer. *Eur J Gynecol Oncol* 2009; 30: 514–517.
10. Zarbo G, Caruso G, Zammitti S *et al.*: The effects of tamoxifen therapy on the endometrium. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21: 86–88.
11. Wolfman W, Leyland N, Heywood M *et al.*; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada: Asymptomatic endometrial thickening. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; 32: 990–999.
12. Kreizman-Shefer H, Pricop J, Goldman S *et al.*: Distribution of estrogen and progesterone receptors isoforms in endometrial cancer. *Diagn Pathol* 2014; 9: 77.
13. Chakravarty D, Srinivasan R, Ghosh S *et al.*: Estrogen receptor $\beta 1$ and the $\beta 2/\beta x$ isoforms in nonneoplastic endometrium and in endometrioid carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 905–913.
14. Lehner R, Enomoto T, McGregor JA *et al.*: Correlation of survivin mRNA detection with histologic diagnosis in normal endometrium and endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 162–167.
15. Lin LL, Brown JC, Segal S *et al.*: Quality of life, body mass index, and physical activity among uterine cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: 1027–1032.
16. Ballard-Barbash R, Friedenreich CM, Courneya KS *et al.*: Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 815–840.
17. Reid-Nicholson M, Iyengar P, Hummer AJ *et al.*: Immunophenotypic diversity of endometrial adenocarcinomas: implications for differential diagnosis. *Mod Pathol* 2006; 19: 1091–1100.
18. Sherman ME: Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol* 2000; 13: 295–308.
19. Tashiro H, Isacson C, Levine R *et al.*: *p53* gene mutations are common in uterine serous carcinoma and occur early in their pathogenesis. *Am J Pathol* 1997; 150: 177–185.
20. Zheng W, Liang SX, Yi X *et al.*: Occurrence of endometrial glandular dysplasia precedes uterine papillary serous carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2007; 26: 38–52.
21. Zheng W, Liang SX, Yu H *et al.*: Endometrial glandular dysplasia: a newly defined precursor lesion of uterine papillary serous carcinoma. Part I: morphologic features. *Int J Surg Pathol* 2004; 12: 207–223.

22. Roelofsens T, van Kempen LC, van der Laak JA *et al.*: 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.
23. Chiaffarino F, Parazzini F, Decarli A *et al.*: Hysterectomy with or without unilateral oophorectomy and risk of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 318–322.
24. Crum CP, McKeon FD, Xian W: *BRCA*, the oviduct, and the space and time continuum of pelvic serous carcinogenesis. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22 Suppl 1: S29–S34.
25. Soslow RA, Pirog E, Isacson C: Endometrial intraepithelial carcinoma with associated peritoneal carcinomatosis. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 726–732.
26. Sho T, Hachisuga T, Nguyen TT *et al.*: Expression of estrogen receptor- α as a prognostic factor in patients with uterine serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: 102–106.
27. Hedley C, Sriraksa R, Showeil R *et al.*: The frequency and significance of WT-1 expression in serous endometrial carcinoma. *Hum Pathol* 2014; 45: 1879–1884.
28. Togami S, Sasajima Y, Oi T *et al.*: Clinicopathological and prognostic impact of human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) and hormone receptor expression in uterine papillary serous carcinoma. *Cancer Sci* 2012; 103: 926–932.
29. Bruchim I, Amichay K, Kidron D *et al.*: *BRCA1/2* germline mutations in Jewish patients with uterine serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 1148–1153.
30. Rafii S, Davson P, Williams S *et al.*: Is uterine serous carcinoma a part of hereditary breast cancer syndrome? *J Clin Oncol* 2013; 31 Suppl: abstr 5587.
31. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC *et al.*: Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol* 2013; 31: 2607–2618.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Current Gynecologic Oncology”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 40 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 120 zł. Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 40 euro.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 40 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
 - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na poczcie.
 - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
 - Drogą mailową: redakcja@ginekologia.com.pl.
 - Telefonicznie: 22 651 97 83.
 - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.ginekologia.com.pl.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

Rules of subscription to the quarterly “Current Gynecologic Oncology”

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly costs 40 PLN (10 EUR). The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 120 PLN. The cost of annual subscription for foreign subscribers is 40 EUR.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 40 PLN per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed:
 - By filling-in attached form and making a payment by bank or post-office.
 - By making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 For foreign subscribers: Account Name: Medical Communications Sp. z o.o. Bank Name: Deutsche Bank PBC S.A. Bank Address: 02-903 Warszawa, ul. Powsińska 42/44 Account number: 15 1910 1048 2215 9954 5473 0002 SWIFT Code/IBAN: DEUTPLPK Please provide a precise address and nominative data.
 - By e-mail: redakcja@ginekologia.com.pl.
 - By phone: +48 22 651 97 83.
 - Filling-in a subscription form, which may be found on the page www.ginekologia.com.pl.
5. Customers wishing a VAT invoice, are requested to contact directly the Editor.