

Anna Markowska<sup>1</sup>, Joanna Kaysiewicz<sup>2</sup>, Anna Makówka<sup>2</sup>,  
Rafał Staszewski<sup>3</sup>, Janina Markowska<sup>4</sup>, Monika Pawałowska<sup>4</sup>

Received: 16.01.2016

Accepted: 17.03.2016

Published: 29.07.2016

## Wpływ używek na rozwój nowotworów ginekologicznych

### Influence of recreational psychoactive substances on the development of gynecologic cancers

<sup>1</sup> Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Drews

<sup>2</sup> Roche Polska, Warszawa, Polska

<sup>3</sup> Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

<sup>4</sup> Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Rodryg Ramlau

Adres do korespondencji: Monika Pawałowska, Oddział Ginekologii Onkologicznej, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu, ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań, tel.: +48 61 854 90 20, e-mail: monika.pawalowska@skpp.edu.pl

<sup>1</sup> Department of Perinatology and Women's Diseases, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland. Head of the Department: Professor Krzysztof Drews, MD, PhD

<sup>2</sup> Roche Polska, Warsaw, Poland

<sup>3</sup> University Hospital of Lord's Transfiguration, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

<sup>4</sup> Department of Oncology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland. Head of the Department: Professor Rodryg Ramlau, MD, PhD

Correspondence: Monika Pawałowska, Gynecologic Oncology Ward, University Hospital of Lord's Transfiguration, Poznań University of Medical Sciences, Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznan, Poland, tel.: +48 61 854 90 20, e-mail: monika.pawalowska@skpp.edu.pl

#### Streszczenie

Herbata i kawa – napoje bardzo często spożywane przez ludzi – zawierają flawonoidy, mające działanie antyoksydacyjne. Wykazano protekcyjny wpływ konsumpcji zielonej herbaty na rozwój zarówno stanów przedrakowych, jak i raka szyjki macicy. Picie czarnej herbaty wiąże się zaś ze spadkiem ryzyka wystąpienia raka jajnika i raka piersi u kobiet po menopauzie. Spożycie kawy obniża ryzyko rozwoju raka endometrium typu I. Większość badań wskazuje również na ochronne działanie kawy w odniesieniu do raka piersi u kobiet po menopauzie; jak się wydaje, zależy ono od stanu receptorów hormonalnych. Z kolei napoje alkoholowe, zaklasyfikowane jako karcynogeny klasy I, zawierają substancje o działaniu rakotwórczym, a w wyniku ich metabolizmu powstają szkodliwe wolne rodniki. Wykazano, że alkohol zwiększa ryzyko infekcji HPV, przyczynowo związanej z rozwojem stanów przedrakowych szyjki macicy, a także ryzyko nawrotu raka szyjki macicy. W przypadku raka endometrium uzyskiwano rozbieżne wyniki – wydaje się, że piwo i wino mogą obniżyć ryzyko, jednak inne napoje alkoholowe spożywane w większej ilości je zwiększają. Picie wina wiąże się ze spadkiem ryzyka rozwoju endometrioidalnego raka jajnika, ale nie innych typów histologicznych tego nowotworu; może to być związane z protekcyjnym działaniem resweratrolu. Wykazano, że różne rodzaje alkoholu są niekorzystne w kontekście rozwoju raka piersi.

**Słowa kluczowe:** herbata, kawa, alkohol, rak szyjki macicy, rak endometrium, rak jajnika, rak piersi

#### Abstract

Tea and coffee, beverages most commonly consumed by people, contain flavonoids, which have an antioxidant effect. It has been proven that green tea consumption protects against both precancerous lesions and cervical cancer. Black tea consumption is associated with a reduced risk of ovarian and breast cancer development in postmenopausal women. Drinking coffee lowers the risk of type I endometrial cancer. The majority of studies on postmenopausal women with breast cancer show a protective role of coffee, which seems to be related to the state of hormonal receptors. Alcoholic beverages, on the other hand, are classified as class 1 carcinogens and their metabolism generates harmful free radicals. Alcohol is also associated with an increased risk of HPV infection, which is in turn causally responsible for the development of precancerous cervical lesions. In addition, alcohol increases the risk of recurrence of cervical cancer. In the case of endometrial cancer the views are rather divergent. Some studies suggest that beer and wine may reduce the risk of cancer, while other studies show that other alcoholic beverages consumed in greater quantities increase that risk.

While the consumption of wine is believed to reduce the risk of development of endometrioid ovarian cancer, there is no proof of the same effect on other histopathological types of this disease. This phenomenon may be associated with the protective effect of resveratrol. Various types of alcohol, on the other hand, have been proven to be conducive to the development of breast cancer.

**Key words:** tea, coffee, alcohol, cervical cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, breast cancer

## HERBATA I KAWA

**H**erbata jest drugim (po wodzie) z najstarszych i najczęściej spożywanych napojów. W zależności od przetworzenia liści krzewu (suszenie albo fermentacja) wyróżnia się kilka gatunków herbat, w tym zieloną, białą i czarną. W składzie chemicznym herbaty występuje około 300 różnych związków, wśród nich flawonoidy (polifenole), czyli przeciwutleniacze niszczące wolne rodniki, istotne w indukcji lub promocji chorób cywilizacyjnych, w tym nowotworowych. W skład herbaty wchodzi liczne witaminy i związki mineralne: witamina B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, PP, C, fluor, magnez, żelazo, mangan i jod. Herbata promuje wzrost aktywności enzymów antyoksydacyjnych i pewnych witamin o takim działaniu (A, C i E), a także hamuje procesy nitrozowania, które prowadzą do przetwarzania karcynogennych nitrozoamin<sup>(1)</sup>.

Napojem często spożywanym, chociaż nieco później rozpowszechnionym w Europie (XVI wiek), jest również kawa. Oprócz substancji psychoaktywnej (kofeiny) zawiera wiele innych związków, w tym prozdrowotne antyoksydanty – flawonoidy, których zawartość zależy od regionu geograficznego i sposobu uprawiania kawy, dojrzałości ziarna i stopnia upalania; flawonoidy stanowią około 8% zawartości ziaren. Ponadto kawa jest źródłem składników mineralnych i witaminy PP<sup>(2)</sup>.

Konsumpcja herbaty i kawy ma wpływ na przebieg wielu nowotworów. Odnotowano powiązania z częścią nowotworów rozwijających się u kobiet.

### Rak szyjki macicy

W Chinach przeprowadzono badania ankietowe typu *case-control*, w których wzięły udział 104 pacjentki ze stanami przedrakowymi i rakiem szyjki macicy oraz 936 kobiet z grupy kontrolnej. Uwzględniono wiele czynników stylu życia, m.in. palenie papierosów, spożywanie alkoholu, picie zielonej herbaty i sposób odżywiania w latach poprzedzających chorobę. Statystycznie znamienym czynnikiem protekcyjnym w rozwoju CIN2/3 i raka szyjki okazała się konsumpcja zielonej herbaty ( $p = 0,035$ )<sup>(3)</sup>.

### Rak endometrium

Wpływ kawy i herbaty na rozwój raka endometrium podano metaanalizie dotyczącej 560 356 kobiet z Wielkiej Brytanii, uczestniczek programu Million Women Study.

## TEA AND COFFEE

**T**ea is the second oldest and most commonly consumed beverage after water. Based on the processing of the leaves of the tea shrub (drying or fermentation) there exist several types of tea, including green, white and black tea. The chemical composition of tea contains approximately 300 different compounds, including flavonoids (polyphenols), which have an antioxidant effect, i.e. have the ability to destroy free radicals. Free radicals play an important role in the induction or promotion of diseases of affluence, including neoplastic diseases. Tea includes numerous vitamins and minerals such as vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, PP, C, fluorine, magnesium, iron, manganese and iodine. Tea promotes the activity of antioxidant enzymes and certain vitamins with such an effect (A, C and E) as well as inhibiting nitrozation processes, which lead to the transformation of carcinogenic nitrosamines<sup>(1)</sup>.

Coffee is also a commonly consumed drink, which was popularized in Europe slightly later than tea (in the 16<sup>th</sup> century). Coffee contains, apart from the psychoactive substance (caffeine), a number of other compounds, including health-promoting antioxidants – flavonoids. Flavonoid content depends on the geographical region and the method of coffee cultivation as well as the level of maturity and roasting of coffee beans. Flavonoids account for approximately 8% of the composition of coffee beans. In addition, coffee is the source of minerals and vitamin PP<sup>(2)</sup>.

Tea and coffee consumption affects the course of many neoplasms. Associations with some neoplasms in women have been observed.

### Cervical cancer

In China a case-control survey was conducted in which 104 patients with precancerous lesions and cervical cancer and 936 women from a control group took part. Multiple lifestyle factors were included in the survey such as smoking, drinking alcohol, green tea consumption and nutrition in the years leading up to the disease. Green tea consumption turned out to be a statistically significant protective factor against the development of CIN2/3 and cervical cancer ( $p = 0.035$ )<sup>(3)</sup>.

### Endometrial cancer

A meta-analysis of the influence of coffee and tea on the development of endometrial cancer was conducted on a group

W czasie monitorowania, które trwało 9,3 roku, u 4067 badanych rozwinął się rak endometrium. Analiza statystyczna nie wykazywała znaczącego związku z konsumpcją herbaty. Stwierdzono słaby ochronny wpływ picia kawy<sup>(4)</sup>.

Prospektywne badania nad wpływem herbaty i kawy przeprowadzono w grupie 23 356 kobiet po menopauzie, wśród których u 471 rozwinął się rak endometrium typu I, a u 71 – typu II. Nie wykazano różnic w rozwoju raka endometrium spowodowanych spożyciem herbaty, ale stwierdzono zależność od spożycia kawy. Porównano kobiety pijące dziennie cztery lub więcej filiżanek kawy z kofeiną oraz te pijące jedną lub mniej filiżanek miesięcznie. Wykazano, że u kobiet po menopauzie z BMI ponad 30 kg/m<sup>2</sup> kawa ma działanie protekcyjne w odniesieniu do raka endometrium typu I<sup>(5)</sup>. Potwierdziły to inne badania epidemiologiczne. Obniżone ryzyko wystąpienia raka endometrium odnotowano u pijących dwie filiżanki kawy dziennie<sup>(6)</sup>. Częściowym wyjaśnieniem ochronnej roli spożycia kawy w typie I raka endometrium może być wynik 11-letniego kohortowego badania 69 532 kobiet mieszkających we Francji, w którym wykazano spadek ryzyka wystąpienia cukrzycy typu II u kobiet pijących kawę; w wielu badaniach epidemiologicznych udowodniono związek cukrzycy typu II z rozwojem raka endometrium typu I<sup>(7)</sup>.

### Rak jajnika

Badania wpływu spożycia herbaty i kawy na rozwój raka jajnika zaprezentowano na Kongresie Raka Jajnika w Pittsburgu w 2005 roku. W badaniach opartych na kwestionariuszu epidemiologicznym, w których wzięło udział 414 pacjentek z pierwotnym nowotworem jajnika, jajowodu lub otrzewnej i 868 kobiet z grupy kontrolnej, wykazano, że spożycie czarnej herbaty wiązało się z liniowym spadkiem ryzyka rozwoju raka jajnika ( $p = 0,03$ ), przy czym u kobiet pijących dwie lub więcej filiżanek herbaty dziennie wykazano aż 30-procentową redukcję tego ryzyka. Podobne obniżenie odnotowano w grupie kobiet pijących dziennie dwie albo więcej filiżanek kawy ( $p = 0,002$ ). Autorzy, badający wpływ kawy z zawartością kofeiny i bez niej, uważają, że to fitochemikalia (a nie kofeina) mają protekcyjny wpływ<sup>(8)</sup>.

### Rak piersi

Wpływ spożycia herbaty i kawy na występowanie raka piersi nie jest jednoznaczny. W badaniach szwedzkich w grupie ponad 59 tys. kobiet, którym wykonano mammografię, raka piersi zdiagnozowano w 1271 przypadkach. Badania ankietowe nie wykazały związku konsumpcji herbaty czy kawy z występowaniem raka piersi, a kobiety w Szwecji spożywają najwięcej kawy na świecie<sup>(9)</sup>.

Podobne dane pochodzą z badań, które przeprowadziła Ganmaa i wsp.<sup>(10)</sup> Autorzy przez 22 lata badali wpływ picia kawy i herbaty na ryzyko zachorowania na raka piersi. Nie zaobserwowano jednoznacznych związków, ale w grupie kobiet po menopauzie ryzyko raka piersi było niższe u pijących kawę (*relative risk*, RR = 0,98).

of 560,356 women in the United Kingdom who took part in the Million Women Study. During the follow-up period, which lasted 9.3 years, 4067 women developed endometrial cancer. Statistical analysis did not demonstrate a significant association with tea consumption. A weak protective effect of drinking coffee was found<sup>(4)</sup>.

A prospective study on the influence of tea and coffee was conducted on a group of 23,356 postmenopausal women, 471 of whom developed type I endometrial cancer and 71 developed type II endometrial cancer. No differences caused by tea consumption were demonstrated for the development of endometrial cancer; however, a relationship with coffee consumption was found. Women who drank four or more cups of coffee containing caffeine a day were compared to those who drank one or fewer cups of coffee a month. It was demonstrated that in postmenopausal women with a BMI of over 30 kg/m<sup>2</sup> coffee had a protective effect against type I endometrial cancer<sup>(5)</sup>. This was corroborated by other epidemiological studies. A decreased risk of endometrial cancer was observed in women who drank two cups of coffee a day<sup>(6)</sup>. The protective role of coffee drinking against type I endometrial cancer may be partly explained by the result of an 11-year-long cohort study on 69,532 women living in France in which a decrease in the risk of type 2 diabetes was demonstrated for women who drank coffee. A number of epidemiological studies proved the relationship between type 2 diabetes and the development of type I endometrial cancer<sup>(7)</sup>.

### Ovarian cancer

A study on the influence of tea and coffee consumption on the development of ovarian cancer was presented at the Symposium on Ovarian Cancer in Pittsburgh in 2005. The study was based on an epidemiological survey in which 414 patients with primary ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer and 868 women from a control group took part. It was demonstrated that black tea consumption was associated with a linear decrease in the risk of ovarian cancer ( $p = 0.03$ ) with as high as 30% reduction found in women who drank two or more cups of tea a day. A similar reduction was observed in women who drank two or more cups of coffee a day ( $p = 0.002$ ). The authors, who investigated the influence of coffee with and without caffeine, believe that it is phytochemicals (and not coffee) that have a protective effect<sup>(8)</sup>.

### Breast cancer

The influence of tea and coffee consumption on the occurrence of breast cancer is not clear. In a Swedish study on a group of over 59,000 women who underwent mammography breast cancer was diagnosed in 1,271 cases. Survey studies did not demonstrate a relationship between tea or coffee consumption and breast cancer and it is worth noting that women in Sweden drink the highest amount of coffee in the world<sup>(9)</sup>.

Dokładna analiza wpływu spożycia kawy dokonana w ramach europejskich prospektywnych badań nad związkiem żywienia i raka (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), które prowadzono przez 11 lat wśród kobiet przed menopauzą i po niej (odpowiednio 1064 i 9134 uczestniczki), wykazała spadek ryzyka rozwoju raka piersi po menopauzie ( $p = 0,029$ ). Obniżenie ryzyka zaobserwowano w przypadku kawy zawierającej kofeinę, zwłaszcza w odniesieniu do raków ujemnych receptorowo dla estrogenów i progesteronu (ER-/PR-) u kobiet po menopauzie. W przypadku kawy bezkofeinowej nie odnotowano tej redukcji. Żaden z typów kawy (ani kofeinowa, ani bezkofeinowa) nie miał natomiast związku z rozwojem raka piersi u kobiet przed menopauzą. Spożycie herbaty nie wpływało na wystąpienie raka u kobiet przed menopauzą i po niej<sup>(11)</sup>. Inne prospektywne badanie związane ze spożyciem kawy i herbaty prowadzono przez 20 lat w Szwecji na ponad 1300 kobietach chorych na raka piersi z różnym statusem receptorów estrogenowych i progesteronowych<sup>(12)</sup>. Pacjentki spożywające kawę w ilości 3–4 filiżanek dziennie i  $\geq 5$  filiżanek dziennie miały mniejsze ryzyko raka piersi (odpowiednio RR 0,87 i RR 0,81). Wyniki te były statystycznie znamienne zarówno dla kobiet przed menopauzą, jak i dla kobiet po menopauzie. Obniżenie ryzyka dotyczyło pacjentek z grupy ER+/PR+ oraz grupy ER-/PR+, z kolei w grupie ER-/PR- wykazywało tendencję malejącą przy średnim używaniu kawy (3–4 filiżanki dziennie), ale nie wysokim. Wykazano statystycznie istotny wzrost ryzyka raka piersi w przypadku pacjentek ER+/PR-. Ryzyko raka piersi obniża się zatem po spożyciu kawy w grupie kobiet z dodatnim receptorem dla progesteronu. Picie herbaty zwiększało ryzyko raka piersi w każdej ze wskazanych grup<sup>(12)</sup>.

## NAPOJE ALKOHOLOWE

Badania epidemiologiczne wskazują na związek między spożyciem napojów alkoholowych a zachorowaniem na nowotwory złośliwe<sup>(13)</sup>. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (*International Agency for Research on Cancer*, IARC) zaklasyfikowała alkohol jako karcynogen klasy I<sup>(14)</sup>.

Mechanizm wpływu konsumpcji alkoholu na rozwój nowotworów złośliwych nie jest do końca wyjaśniony. Alkohol zawiera substancje o działaniu karcynogennym, takie jak fenole, ketony, aldehydy, mykotosyny i związki aromatyczne, a poza tym w wyniku jego metabolizmu powstają aldehydy octowe i wolne rodniki, co przekłada się na osłabioną odpowiedź immunologiczną na różne inne karcynogeny środowiskowe<sup>(13,14)</sup>.

Ryzyko rozwoju nowotworów zależy od wielu czynników, w tym od ilości i rodzaju spożywanego alkoholu, płci, sposobu odżywiania, trybu życia i stanu hormonalnego. Udowodniono związek między konsumpcją alkoholu a rozwojem raka w pewnych lokalizacjach, takich jak jama ustna i gardło, krtąń, przełyk, trzustka, wątroba, jelito grube<sup>(15)</sup>.

Wyniki analiz dotyczących wpływu alkoholu na rozwój raków ginekologicznych są rozbieżne<sup>(16)</sup>.

Similar data come from a study by Ganmaa *et al.*<sup>(10)</sup> The authors investigated the influence of coffee and tea consumption on the risk of developing breast cancer for 22 years. No clear associations were observed; however, in the group of postmenopausal women the risk of breast cancer was lower in those women who drank coffee (relative risk, RR = 0.98).

Thorough analysis of the influence of coffee consumption conducted as part of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, which studied pre- and postmenopausal women for 11 years (1,064 and 9,134 participants, respectively), demonstrated a decrease in breast cancer risk after menopause ( $p = 0.029$ ). The risk was decreased in the case of coffee with caffeine, especially for estrogen and progesterone receptor-negative cancers (ER-/PR-) in postmenopausal women. No risk reduction was noted for decaffeinated coffee. Neither type of coffee (containing caffeine or decaffeinated) was associated with the development of breast cancer in premenopausal women. Tea consumption did not affect the occurrence of cancer in pre- and postmenopausal women<sup>(11)</sup>.

Another prospective study concerning tea and coffee consumption was conducted for 20 years in Sweden and involved 1,300 women with breast cancer with various estrogen and progesterone receptor statuses<sup>(12)</sup>. Patients who drank 3–4 and  $\geq 5$  cups of coffee a day had a lower risk of breast cancer (RR of 0.87 and 0.81, respectively). These results were statistically significant both for pre- and postmenopausal women. The risk was lowered for patients with ER+/PR+ and with ER-/PR+, while in the case of women with ER-/PR- the risk was characterized by a downward trend with medium coffee consumption (3–4 cups a day), but not with high consumption. A statistically significant increase in the risk of breast cancer was demonstrated for women with ER+/PR-. The risk of breast cancer, therefore, decreases after coffee consumption in progesterone receptor-positive women. Tea consumption increased the risk of breast cancer in each of the groups<sup>(12)</sup>.

## ALCOHOLIC BEVERAGES

Epidemiological studies indicate the presence of a relationship between alcohol consumption and cancer<sup>(13)</sup>. The International Agency for Research on Cancer (IARC) classified alcohol as class 1 carcinogen<sup>(14)</sup>.

The mechanism of influence of alcohol consumption on the development of cancer has not been fully explained. Alcohol contains carcinogenic substances such as phenols, ketones, aldehydes, mycotoxins and aromatic compounds. In addition, alcohol metabolism generates acetaldehyde and free radicals, which cause a decrease in the immune response to various other environmental carcinogens<sup>(13,14)</sup>.

The risk of neoplasms depends on a number of factors, including the amount and type of consumed alcohol, gender, diet, lifestyle and hormonal status. The relationship between alcohol consumption and the development of cancer in

## Rak szyjki macicy

Min i wsp.<sup>(17)</sup> odnotowali, że ryzyko infekcji HPV (*human papilloma virus*) i rozwoju CIN1 (*cervical intraepithelial neoplasia grade 1*, dysplazja szyjki macicy małego stopnia) istotnie wzrasta u kobiet często pijących alkohol. Nie stwierdzono natomiast związku między konsumpcją alkoholu a rozwojem CIN2/3 lub rakiem szyjki macicy.

Leczone napromienianiem kobiety z zaawansowanym lokalnie rakiem szyjki macicy, które nadużywały alkoholu, miały znacząco skrócony czas wolny od choroby (*disease-free survival*, DSF), jak również całkowity czas przeżycia (*overall survival*, OS). Odnotowano też, że pacjentki nadużywające alkoholu cechują się zwiększonym ryzykiem nawrotu choroby i śmierci<sup>(18)</sup>.

## Rak endometrium

Związek między piciem alkoholu a rakiem endometrium nie jest jasny. W badaniu Nurses' Health Study, prowadzonym przez 30 lat w kohorcie ponad 68 tys. kobiet, w której rozpoznano 794 raki endometrium, stwierdzono odwrotny związek konsumpcji alkoholu i rozwoju raka. Kobiety długotrwale spożywające niskoprocentowe napoje alkoholowe (*1/2 light drink/day*) miały niższe ryzyko zachorowania na raka<sup>(19)</sup>.

Badanie typu *case-control* z udziałem 514 pacjentek z rakiem endometrium i 962 kobiet z grupy kontrolnej wykazało, że długoczasowe picie alkoholu (piwa lub wina) w ilości średniej 3,9 g dziennie obniża ryzyko wystąpienia raka endometrium w sposób znamieny statystycznie. Nie odnotowano związku modyfikującego między BMI, aktywnością fizyczną, stanem menopauzalnym i hormonalnym ani typem raka (typ I lub II)<sup>(20)</sup>.

Setiawan i wsp.<sup>(21)</sup> badali wieloetniczną grupę ponad 41 tys. kobiet w czasie 8,3 roku. Raki endometrium rozwinęły się u 324 uczestniczek. Kobiety pijące dwa i więcej „drinków” dziennie miały większe ryzyko zachorowania niż abstynentki (RR = 2,01; 95% CI 1,30–3,11), z kolei u pijących jeden „drink” dziennie nie zaobserwowano tej zależności (RR = 1,01). Nie stwierdzono związku z BMI, stanem hormonalnym, używaniem doustnych środków antykoncepcyjnych, paleniem tytoniu. Autorzy sugerują zatem związek rozwoju raka z przyjmowaniem dwóch lub więcej „drinków” dziennie.

## Rak jajnika

Uważa się, że alkohol (etanol) może wpływać na ryzyko raka jajnika przez rosnące stężenia estrogenów i androgenów, zmienione poziomy gonadotropin, uszkodzenia DNA czy metabolizmu folianów lub hamowanie usuwania karcynogenów z organizmu<sup>(22)</sup>. W grupie ponad 90 tys. aktywnych i emerytowanych nauczycielek z Kalifornii obserwowano wpływ picia alkoholu na rozwój raka jajnika<sup>(23)</sup>. Picie co najmniej jednej szklanki wina dziennie (w porównaniu z abstynencją) wiązało się ze wzmożonym ryzykiem

certain locations such as the mouth, throat, larynx, esophagus, pancreas, liver and colon has been proven<sup>(15)</sup>.

The results of analyses of the influence of alcohol on the development of gynecologic cancers are inconsistent<sup>(16)</sup>.

## Cervical cancer

Min *et al.*<sup>(17)</sup> noted that the risk of HPV infection (*human papilloma virus*) and development of CIN1 (*cervical intraepithelial neoplasia grade 1*) significantly increases in women who drink alcohol frequently. However, no association was found between alcohol consumption and the development of CIN2/3 or cervical cancer.

Women with a locally advanced cervical cancer treated with radiation who abused alcohol had a significantly shorter disease-free survival (DSF) as well as overall survival (OS). It was also noted that patients who abuse alcohol have an increased risk of relapse and death<sup>(18)</sup>.

## Endometrial cancer

The relationship between drinking alcohol and endometrial cancer is not clear. In the Nurses' Health Study, which was conducted for 30 years on a cohort of over 68,000 women with 794 cases of endometrial cancer diagnosed, a reverse relationship between alcohol consumption and the development of cancer was found. Women who consumed 1 or 2 light drinks a day for a long time had a lower risk of cancer<sup>(19)</sup>.

A case-control study on 514 patients with endometrial cancer and 962 women from a control group demonstrated that long-term consumption of 3.9 g of alcohol on average a day (beer or wine) reduces the risk of endometrial cancer to a statistically significant extent. No modifying effect of BMI, physical activity, menopausal and hormonal status or type of cancer (type I or II) was noted<sup>(20)</sup>.

Setiawan *et al.*<sup>(21)</sup> studied a multi-ethnic group of over 41,000 women during a period of 8.3 years – 324 participants developed endometrial cancer. Women who drank two and more drinks a day had a higher risk of cancer than non-drinking women (RR = 2.01; 95% CI 1.30–3.11), while in the case of women who consumed one drink a day no such relationship was observed (RR = 1.01). No association with BMI, hormonal status, oral contraceptive use or smoking was found. For this reason, the authors suggest a link between consuming two or more drinks a day and the development of cancer.

## Ovarian cancer

It is thought that alcohol (ethanol) may affect the risk of ovarian cancer through increased levels of estrogens and androgens, changed levels of gonadotropins, damaged DNA or folate metabolism or inhibited removal of carcinogens from the system<sup>(22)</sup>. In a group of 90,000 active and retired female teachers from California the effect of alcohol consumption on the development of ovarian cancer was

rozwoju raka jajnika ( $RR = 1,57, p = 0,01$ ). Związek ten odnotowano szczególnie u kobiet w wieku około- i pomenopauzalnym stosujących terapię estrogenową.

Inne badania kohortowe – z udziałem 529 638 kobiet, wśród których wykryto 2001 przypadków raka jajnika – nie potwierdziły korelacji między używaniem alkoholu, stanem menopauzalnym, używaniem hormonalnej terapii zastępczej a wystąpieniem raka jajnika. Stwierdzono jednak obniżenie ryzyka u kobiet edukowanych i niepalących<sup>(24)</sup>.

Rota i wsp.<sup>(25)</sup>, analizujący literaturę dostępną w bazie PubMed, przedstawili wyniki 24 badań obserwacyjnych, 23 badań typu *case-control* i 3 kohortowych. Całkowita liczba rozpoznanych raków jajnika wynosiła 16 554. W zależności od ilości wypijanego alkoholu kobiety przydzielono do trzech grup: niskie spożycie alkoholu ( $\leq 1$  „drink” dziennie), średnie spożycie (1–3/dzień) i duże spożycie alkoholu ( $\geq 3$ /dzień). Analiza zbiorowa wykazała protekcyjny wpływ konsumpcji alkoholu w przypadku raka endometrioidalnego ( $RR = 0,82$ ), ale nie było związku z rakiem surowiczym ( $RR = 1,0$ ), śluzowym ( $RR = 0,91$ ) ani jasnokomórkowym ( $RR = 0,93$ ). Wyjaśnieniem ochronnego wpływu alkoholu w odniesieniu do endometrioidalnego raka jajnika może być zawarty w winie resweratrol (3,5,4'-trihydroksystilben) o właściwościach przeciwnowotworowych.

Badanie Opipariego i wsp.<sup>(26)</sup> przeprowadzone na pięciu ustalonych liniach komórkowych raka jajnika wykazało, że resweratrol hamował ich wzrost oraz indukował śmierć na drodze następujących mechanizmów: uwalniania z mitochondriów cytochromu C, tworzenia kompleksu apoptosomalnego i aktywacji kaspaz.

Późniejsze badania *in vitro* i *in vivo* wskazały na zróżnicowany wpływ resweratrolu<sup>(27)</sup>. W badaniach *in vitro* na ustalonych liniach komórkowych raka jajnika (Nu TU-19) liczba komórek raka w 94% ulegała redukcji, ale wstrzyknięcie tych komórek do szczurzych jajników nie wpłynęło na zahamowanie inwazji komórek. Wyniki są zatem rozbieżne; precyzyjna ocena wpływu resweratrolu wymagałaby dalszych badań na większej liczbie linii komórkowych raka jajnika.

## Rak piersi

Konsumpcja alkoholu wiąże się ze zmienionymi poziomami krążących hormonów płciowych, co może zwiększać ryzyko rozwoju nowotworów hormonozależnych<sup>(28)</sup>. Shin i wsp.<sup>(29)</sup> przedstawili wyniki badania Women's Lifestyle and Health Study – oparte na analizie ponad 45 tys. kobiet, spośród których u 1385 w czasie 17 lat rozwinął się rak piersi. Większe spożycie alkoholu ( $> 5$  g dziennie, co odpowiada  $> 2$  szklankom wina tygodniowo) wiązało się ze wzrostem ryzyka raka piersi wśród kobiet z  $BMI \leq 25$  niezależnie od statusu receptorów.

Badanie związku między spożyciem alkoholu a obecnością receptorów dla estrogenów i rozwojem raka przedstawili Jung i wsp.<sup>(30)</sup> Autorzy poddali analizie 20 badań kohortowych, obejmujących ponad milion kobiet; czas obserwacji wynosił 6,18 roku. Spożycie  $\geq 30$  g alkoholu dziennie

observed<sup>(23)</sup>. Drinking at least one glass of wine a day (compared with abstinence) was associated with an increased risk of ovarian cancer ( $RR = 1.57, p = 0.01$ ). This association was noted especially for women at a peri- or postmenopausal age who used estrogen therapy.

Another cohort study on a group of 529,638 women, among whom 2,001 cases of ovarian cancer were diagnosed, did not confirm the correlation between alcohol use, menopausal status, hormone replacement therapy and ovarian cancer. However, the risk was found to be lower in educated and non-smoking women<sup>(24)</sup>.

Rota *et al.*<sup>(25)</sup>, who analyzed sources available in the PubMed database, presented the results of 24 observational studies, 23 case-control studies and 3 cohort studies. The total number of diagnosed cases of ovarian cancer was 16,554. Depending on the amount of consumed alcohol the women were assigned into three groups: low alcohol consumption ( $\leq 1$  drink a day), medium consumption (1–3 drinks a day) and high consumption ( $\geq 3$  drinks a day). Pooled analysis demonstrated a protective effect of alcohol consumption against endometrioid cancer ( $RR = 0.82$ ); however, there was no association with serous cancer ( $RR = 1.0$ ), mucinous cancer ( $RR = 0.91$ ) or clear cell cancer ( $RR = 0.93$ ). The protective effect of alcohol against endometrioid ovarian cancer may be accounted for by resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbene) found in wine, which has anti-cancer properties.

A study by Opipari *et al.*<sup>(26)</sup> conducted on five predetermined ovarian cancer cell lines demonstrated that resveratrol inhibited the growth of cells and induced their death through the following mechanisms: the release of cytochrome c from mitochondria, the formation of an apoptosome complex and caspase activation.

Later *in vitro* and *in vivo* studies indicated the presence of diverse effects of resveratrol<sup>(27)</sup>. In *in vitro* studies on predetermined ovarian cancer cell lines (Nu TU-19) the number of cancer cells was reduced in 94% of cases. However, instilling these cells into the ovaries of rats did not inhibit the cell invasion. The results are therefore inconsistent; precise evaluation of the effects of resveratrol would require further studies on a larger number of ovarian cancer cell lines.

## Breast cancer

Alcohol consumption is associated with changed levels of sex hormones circulating in the system, which may increase the risk of hormone-dependent cancers<sup>(28)</sup>. Shin *et al.*<sup>(29)</sup> presented the results of the Women's Lifestyle and Health Study, which was based on the analysis of over 45,000 women, 1,385 of whom developed breast cancer within 17 years. Higher alcohol consumption ( $> 5$  g a day, which corresponds to  $> 2$  glasses of wine a week) was associated with an increased risk of breast cancer among women with a BMI of  $\leq 25$ , irrespective of receptor status.

A study on the relationship between alcohol consumption and the presence of estrogen receptors and cancer was presented by Jung *et al.*<sup>(30)</sup> The authors analyzed 20 cohort

w porównaniu z jego niespożywaniem zwiększało ryzyko raka piersi zarówno u kobiet ER+, jak i ER- (RR 1,35 dla ER+ i 1,28 dla ER-) w sposób statystycznie znamienne ( $p \leq 0,001$ ). Związek ten był podobny dla piwa, wina i innych napojów zawierających alkohol, a przyjmowanie foliów w diecie pozostawało bez wpływu na ten proces<sup>(31)</sup>.

Kwan i wsp.<sup>(32)</sup> przedstawili badania oceniające zależność między przebiegiem raka piersi a spożyciem alkoholu. Wśród 1897 uczestniczek z rozpoznany wczesnym stadium raka piersi po średniej obserwacji 7,4 roku odnotowano 293 nawroty choroby i 273 zgony. Przyjmowanie  $\geq 6$  g alkoholu dziennie (większość uczestniczek – około 89% – piła wino) wiązało się ze wzmożonym ryzykiem nawrotu raka (RR = 1,35) i zgonu z tego powodu (RR = 1,51). Prawdopodobieństwo nawrotu było większe u kobiet po menopauzie, z nadwagą i otyłych. Zauważono jednak kardioprotekcyjny wpływ alkoholu, zmniejszający liczbę zgonów z innych przyczyn niż rak piersi.

### Konflikt interesów

Joanna Kaysiewicz i Anna Makówka są pracownikami firmy Roche Polska Sp. z o.o. Pozostali autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji

studies on over a million women with a follow-up period of 6.18 years. The consumption of  $\geq 30$  g of alcohol a day versus non-drinking increased the risk of breast cancer both in ER+ and in ER- women (RR 1.35 for ER+ and 1.28 for ER-) to a statistically significant extent ( $p \leq 0.001$ ). This association was similar for beer, wine and other alcoholic beverages, while folate intake did not affect this process<sup>(31)</sup>.

Kwan *et al.*<sup>(32)</sup> presented a study on the relationship between the course of breast cancer and alcohol consumption. After a mean of 7.4 years of follow-up period among 1,897 participants 293 cases of relapse and 273 cases of death were recorded. The intake of  $\geq 6$  g of alcohol a day (the majority of the participants – 89% – drank wine) was associated with an increased risk of cancer relapse (RR = 1.35) and death due to cancer (RR = 1.51). The risk of relapse was higher in postmenopausal, overweight and obese women. However, a cardioprotective effect of alcohol was observed, which decreased the number of deaths due to other causes than breast cancer.

### Conflict of interest

Joanna Kaysiewicz and Anna Makówka are the employees of Roche Polska Sp. z o.o. The other authors of this publication do not report any financial or personal connections with other people or organizations which would have bad influence on the content of the publication or which would claim the rights to this publication.

### Piśmiennictwo / References

1. Cabrera C, Artacho R, Giménez R: Beneficial effects of green tea – a review. *J Am Coll Nutr* 2006; 25: 79–99.
2. Brezová V, Šlebodová A, Staško A: Coffee as a source of antioxidants: an EPR study. *Food Chem* 2009; 114: 859–868.
3. Jia Y, Hu T, Hang CY *et al.*: Case-control study of diet in patients with cervical cancer or precancerosis in Wufeng, a high incidence region in China. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 5299–5302.
4. Yang TO, Crowe F, Cairns BJ *et al.*: Tea and coffee and risk of endometrial cancer: cohort study and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2015; 101: 570–578.
5. Uccella S, Mariani A, Wang AH *et al.*: Intake of coffee, caffeine and other methylxanthines and risk of Type I vs Type II endometrial cancer. *Br J Cancer* 2013; 109: 1908–1913.
6. Hashibe M, Galeone C, Buys SS *et al.*: Coffee, tea, caffeine intake, and the risk of cancer in the PLCO cohort. *Br J Cancer* 2015; 113: 809–816.
7. Sartorelli DS, Fagherazzi G, Balkau B *et al.*: Differential effects of coffee on the risk of type 2 diabetes according to meal consumption in a French cohort of women: the E3N/EPIC cohort study. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1002–1012.
8. Baker JA, Boakye K, McCann SE *et al.*: Consumption of black tea or coffee and risk of ovarian cancer. *Ovarian Cancer: Prevention and Detection of the Disease and its Recurrence*; Pittsburgh 2005; abstr. 125.
9. Michels KB, Holmberg L, Bergkvist L *et al.*: Coffee, tea, and caffeine consumption and breast cancer incidence in a cohort of Swedish women. *Ann Epidemiol* 2002; 12: 21–26.
10. Ganmaa D, Willett WC, Li TY *et al.*: Coffee, tea, caffeine and risk of breast cancer: a 22-year follow-up. *Int J Cancer* 2008; 122: 2071–2076.
11. Bhoo-Pathy N, Peeters PH, Uiterwaal CS *et al.*: Coffee and tea consumption and risk of pre- and postmenopausal breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. *Breast Cancer Res* 2015; 17: 15.
12. Oh JK, Sandin S, Ström P *et al.*: Prospective study of breast cancer in relation to coffee, tea and caffeine in Sweden. *Int J Cancer* 2015; 137: 1979–1989.
13. de Menezes RF, Bergmann A, de Aquiar SS *et al.*: Alcohol consumption and the risk of cancer in Brazil: a study involving 203,506 cancer patients. *Alcohol* 2015; 49: 747–751.
14. Secretan B, Straif K, Baan R *et al.*; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group: A review of human carcinogens – Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1033–1034.
15. Bagnardi V, Rota M, Botteri E *et al.*: Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer* 2015; 112: 580–593.
16. Hjartåker A, Meo MS, Weiderpass E: Alcohol and gynecological cancers: an overview. *Eur J Cancer Prev* 2010; 19: 1–10.
17. Min KJ, Lee JK, Lee S *et al.*: Alcohol consumption and viral load are synergistically associated with CIN1. *PLoS One* 2013; 8: e72142.
18. Mayadev J, Li CS, Lim J *et al.*: Alcohol abuse decreases pelvic control and survival in cervical cancer: an opportunity of lifestyle intervention for outcome improvement. *Am J Clin Oncol* 2015. DOI: 10.1097/COC.000000000000187.
19. Je Y, DeVivo I, Giovannucci E: Long-term alcohol intake and risk of endometrial cancer in the Nurses' Health Study, 1980–2010. *Br J Cancer* 2014; 111: 186–194.
20. Friedenreich CM, Speidel TP, Neilson HK *et al.*: Case-control study of lifetime alcohol consumption and endometrial cancer risk. *Cancer Causes Control* 2013; 24: 1995–2003.
21. Setiawan VW, Monroe KR, Goodman MT *et al.*: Alcohol consumption and endometrial cancer risk: The Multiethnic Cohort. *Int J Cancer* 2008; 122: 634–638.
22. Kelemen LE, Sellers TA, Vierkant RA *et al.*: Association of folate and alcohol with risk of ovarian cancer in a prospective study of postmenopausal women. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 1085–1093.

23. Chang ET, Canchola AJ, Lee VS *et al.*: Wine and other alcohol consumption and risk of ovarian cancer in the California Teachers Study cohort. *Cancer Causes Control* 2007; 18: 91–103.
24. Genkinger JM, Hunter DJ, Spiegelman D *et al.*: Alcohol intake and ovarian cancer risk: a pooled analysis of 10 cohort studies. *Br J Cancer* 2006; 94: 757–762.
25. Rota M, Pasquali E, Scotti L *et al.*: Alcohol drinking and epithelial ovarian cancer risk. A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 758–763.
26. Opirari AW Jr, Tan L, Boitano AE *et al.*: Resveratrol-induced autophagocytosis in ovarian cancer cells. *Cancer Res* 2004; 4: 696–703.
27. Stakleff KS, Sloan T, Blanco D *et al.*: Resveratrol exerts differential effects in vitro and in vivo against ovarian cancer cells. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 1333–1340.
28. Hong J, Holcomb VB, Dang F *et al.*: Alcohol consumption, obesity, estrogen treatment and breast cancer. *Anticancer Res* 2010; 30: 1–8.
29. Shin S, Sandin S, Lof M *et al.*: Alcohol consumption, body mass index and breast cancer risk by hormone receptor status: Women's Lifestyle and Health Study. *BMC Cancer* 2015; 15: 881.
30. Jung S, Wang M, Anderson K *et al.*: Alcohol consumption and breast cancer risk by estrogen receptor status: in a pooled analysis of 20 studies. *Int J Epidemiol* 2015; pii: dyv156.
31. Chhim AS, Fassier P, Latino-Martel P *et al.*: Prospective association between alcohol intake and hormone-dependent cancer risk: modulation by dietary fiber intake. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 182–189.
32. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E *et al.*: Alcohol consumption and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer: the life after cancer epidemiology study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4410–4416.

## 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 pocztcie.
  - 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.
  - 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.