

Andrzej Zdziennicki

Received: 04.10.2007

Accepted: 12.10.2007

Published: 30.11.2007

Risk factors in gynaecological oncology

Czynniki zagrożenia w ginekologii onkologicznej

Факторы опасности в онкологической гинекологии

Uniwersytet Medyczny w Łodzi, I Katedra Ginekologii i Położnictwa, I Klinika Ginekologii i Onkologii Ginekologicznej.

Kierownik: prof. zw. dr hab. n. med. Jacek Suzin

Correspondence to: I Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego, ul. Wileńska 37, 94-029 Łódź,

tel.: 042 686 83 80 w. 601, tel./faks: 042 686 04 71, tel. kom.: 0 601 223 741, e-mail: azdziennicki@op.pl

Source of financing: Department own sources

Summary

The paper presents a general overview of risk factors in gynaecological oncology based on a review of recent literature, highlighting their role in preventive medicine. Since mid-twentieth century the role of risk factors is being increasingly appreciated, particularly those directly associated with the risk of developing certain diseases, including female genital malignancies. Several risk factors have been defined, e.g. genetic, biologic, socio-economic, cultural, geographic, iatrogenic and environmental and their list is ever increasing. This has made possible the definition of high-risk groups of women, who require close medical monitoring in order to detect neoplastic disease at an earliest possible stage. Risk factors usually precede the process of carcinogenesis, although both may be synchronous. Risk factors have various prognostic values: one risk factor may be present in several different neoplasms and several different risk factors may be associated with a single tumour. A frequent phenomenon is oncological synergy. Most female genital neoplasms are multifactorial diseases.

Key words: risk factor, prophylaxis, oncological gynaecology, multifactorial disease, cumulative risk

Streszczenie

Opierając się na przeglądzie piśmiennictwa ostatnich lat, przedstawiono ogólne wiadomości o czynnikach zagrożenia w ginekologii onkologicznej, podkreślając ich znaczącą rolę w medycynie zapobiegawczej. Począwszy od lat 50. XX w., przywiązywano dużą wagę do czynników ryzyka wskazujących na możliwość wystąpienia zagrożenia powstania choroby, w tym również nowotworów narządów płciowych u kobiet. Wykryto wiele czynników zagrożenia począwszy od genetycznych, poprzez biologiczne, socjoekonomiczne, kulturowe, geograficzne, iatrogenne, a skończuwszy na środowiskowych i lista ta jest ciągle uzupełniana. Dało to podstawy do wyodrębnienia spośród populacji kobiet grup podwyższonego ryzyka wymagających wzmocnionej kontroli medycznej, co z kolei pozwalało na wykrycie choroby nowotworowej we wczesnym etapie jej rozwoju. Czynniki zagrożenia na ogół poprzedzają proces kancerogenezy, choć mogą też w nim uczestniczyć. Przedstawiają one różną wartość kliniczną: jeden czynnik zagrożenia może występować w wielu nowotworach, a wiele czynników – w jednej chorobie nowotworowej; często występuje synergizm onkologiczny. Większość nowotworów narządów płciowych to tzw. „choroby wieloczynnikowe”.

Słowa kluczowe: czynniki zagrożenia, profilaktyka, ginekologia onkologiczna, choroba wieloczynnikowa, czynnik zagrożenia zbiorczy

Содержание

На основании обзора литературы предмета появившейся в последнее время представлены общие сведения относительно факторов опасности в онкологической гинекологии, подчеркнута их значительная роль в предупредительной медицине. Начиная с 50-х годов XX века придавалось большое значение факторам риска указывающим возможность появления опасности возникновения болезни, в том числе также новообразований в половых органах женщин. Было констатировано существование многочисленных угрожающих факторов, начиная от генетических, через биологические, социологические, культурные, географические, ятрогенные, кончая окружающей средой, а этот список все время пополняется. Все это сделало возможным выделение из совокупности женщин группы увеличенного риска, которые нуждаются в усиленном медицинском контроле, что в свою очередь создавало возможность обнаруживания болезни связанной с новообразованиями в начальной стадии их развития. Факторы опасности появляются в общем раньше чем процесс канцерогенеза, хотя могут также принимать участие. Их клиническое значение разное. Некоторые факторы опасности могут появляться в нескольких новообразованиях, а несколько факторов – в одном заболевании связанным с новообразованием. Часто появляется онкологический синергизм (совместное действие). Большинство новообразований в половых органах это так наз. „многофакторные заболевания”.

Ключевые слова: факторы опасности, профилактика, онкологическая гинекология, многофакторное заболевание, суммарный фактор опасности

„Development of neoplasms is the price we pay for a longer life”

W.E. Wright and J.W. Shaw⁽¹⁾

In Poland malignant neoplasms are, after cardiovascular diseases, the second most common cause of premature mortality in women in the 20-64 age group⁽²⁾. At present, one of the key issues in oncologic gynaecology is the earliest possible detection of risk of development of female genital malignancy and timely institution of effective prophylaxis and treatment^(3,4,5,6). This is made possible by selection of high-risk groups, detection of precancerous conditions or of malignant tumours at the very initial phase of development. This should result in a significant improvement of cure rates. Attempts at understanding mechanisms underlying carcinogenesis were largely successful due to a dramatic progress in research and diagnostic techniques^(1,5,7-11). Currently, we are able to detect many precancerous conditions or cancers at an early phase and we improve our understanding of risk factors associated therewith. Klimek⁽⁵⁾ states that neoplastic disease is caused by several factors, including genetic, biological and environmental. Mutter et al.⁽¹²⁾ noticed, that hormonal imbalance might increase the risk of carcinogenesis. Spaczyński et al., as well as several other authors, define malignant tumours as “multifactorial diseases”^(4-6,10). Definition of risk factors is necessary in order to select high-risk groups of women and to draw conclusions aiming at prevention of female genital cancers to decrease their incidence and reduce mortality. The notion of “risk factor”, coined by American investigators over 50 years ago, appeared in medicine much earlier. It was referred to as unfavorable external stimuli, conditions favoring the development and progression

„Powstawanie nowotworów jest ceną, jaką płacimy za wydłużanie życia”

W.E. Wright, J.W. Shay⁽¹⁾

W Polsce nowotwory złośliwe u kobiet są drugą, po chorobach układu krążenia, przyczyną śmierci; stanowią 45% przedwczesnych zgonów w grupie wiekowej 20-64 lat⁽²⁾.

Jednym z naczelných zadań ginekologii onkologicznej jest dzisiaj jak najwcześniejsze rozpoznawanie i wykrywanie zagrożeń zachorowania na nowotwory złośliwe narządów płciowych oraz wdrożenie właściwego oddziaływania profilaktycznego i/lub leczniczego⁽³⁻⁶⁾. Stwarza to możliwości wyodrębnienia grup wysokiego ryzyka, wychwycenia przypadków zachorowań na etapie stanów przedrakowych lub w początkowej fazie rozwoju choroby, co w konsekwencji powinno znacząco poprawić rezultaty „wyleczalności”.

Poznanie mechanizmów kancerogenezy stało się możliwe w dużej mierze dzięki ogromnemu rozwojowi metod badawczych i diagnostycznych^(1,5,7-11). Potrafimy już wychwycić wiele stanów poprzedzających czy zapoczątkowujących rozwój choroby nowotworowej, a także poznajemy coraz szerszy zakres różnych czynników powodujących to zagrożenie.

Klimek podaje, że na rozwój choroby nowotworowej mają wpływ liczne czynniki, poczynając od genetycznych, poprzez biologiczne, a kończąc na środowiskowych⁽⁵⁾. Mutter i wsp. stwierdzili, że zakłócenia stanu równowagi hormonalnej zwiększają ryzyko nowotworzenia⁽¹²⁾. Spaczyński z grupą ekspertów, tak jak i wielu innych autorów, określają nowotwory złośliwe jako tzw. „choroby wieloczynnikowe”^(4-6,10).

Ustalenie czynników zagrożenia jest konieczne dla wyodrębnienia grup kobiet podwyższonego ryzyka oraz

of a disease, predisposing factors, pathogenetic environmental factors etc. Awareness of the fact that certain physical and environmental features are more common in people afflicted with a particular disease than in healthy persons was restricted to secluded groups of investigators. This resulted from the state of knowledge at that time and research tools available by then^(5,13).

Risk factor is a feature occurring significantly (in the statistical meaning) more often among people afflicted by a certain disease than in the healthy persons, or which precedes the development of that disease. According to this definition, the term “factor” encompasses such entities as “feature”, “event” and “process”. Risk factors are both objects and events, which participate in the pathogenetic process and its components, e.g. infection by human papilloma virus (HPV) predisposing to cervical cancer⁽¹⁴⁾. Also, risk factors may be related to features, which are not directly involved in the pathogenetic cascade, but rather indicate an increased risk only, e.g. certain features of texture of endometrium revealed by computed analysis of sonographic images⁽¹⁵⁾. A single risk factor may participate in the pathogenesis of several tumours, e.g. exposure to tobacco smoke in cervical, vaginal or lung cancer^(16,17), or many different risk factors may be involved in the pathogenesis of a single tumour, e.g. HPV infection, early initiation of sexual activity, large number of sexual partners, multiple births, tobacco smoking, low socioeconomic status in vaginal or cervical cancer^(4,17,18). Sometimes, certain pathological conditions resulting from definite risk factors may become risk factors themselves, e.g. risky sex – HPV infection – cervical cancer⁽¹⁸⁾, or high socioeconomic status – sedentary lifestyle – obesity – endometrial cancer^(19,20). Development of one tumour type frequently increases the risk of development of other tumours, e.g. vaginal cancer may coexist with genital neoplasm⁽¹⁷⁾, while ovarian cancer is frequently associated with breast and oviduct cancer⁽²¹⁾. Also, some nonneoplastic conditions increase the risk of a malignancy, e.g. endometriosis may increase the risk of ovarian and endometrial cancer^(22,23).

Some diseases resulting from hormonal imbalance, constitute a real pool of risk factors for female genital tumours, e.g. hyperandrogenism associated with polycystic ovary syndrome may result in a disturbed metabolism of carbohydrates and lipids and obesity leading to increased risk of endometrial cancer, particularly in women under 40^(24,25). Incorrect dietary habits may also constitute a risk factor, e.g. high intake of animal fats and saturated fatty acids increases the risk of breast and colon cancer⁽²⁶⁾. Furthermore, geographic region may itself be a risk factor, e.g. the highest incidence of endometrial cancer is seen in Europe⁽²⁷⁾, while ovarian cancer is more common in Great Britain than in other Western European countries or the USA⁽²⁸⁾.

There are many risk factors, where the situation is much more complicated, as they demonstrate a bidirectional

osiągnięcia wniosków zapobiegawczych w celu ograniczenia zachorowalności i umieralności na nowotwory. Idea tego, co badacze amerykańscy z górą pięćdziesiąt lat temu nazwali „czynnikiem zagrożenia” (*risk factor*), znana była medycynie już wcześniej. Werbalizowano ją jako niekorzystne bodźce zewnętrzne, warunki sprzyjające powstaniu lub rozwojowi choroby, czynniki predysponujące, czynniki patogenetyczne środowiska zewnętrznego i inne. Świadomość, że pewne cechy fizyczne czy środowiskowe występują częściej wśród chorych na określoną chorobę niż wśród osób zdrowych, była ograniczona do niewielkich grup badaczy. Zależało to między innymi od ówczesnego stanu wiedzy, a zwłaszcza metod badawczych^(5,13).

Czynnik zagrożenia to pewna cecha, która w rozumieniu statystycznym występuje istotnie częściej w grupie osób chorych na określoną chorobę niż w grupie osób niechorujących i wyprzedza pojawienie się objawów choroby. W rozumieniu powyższej definicji „czynnik” obejmuje treść takich nazw jak cecha, zdarzenie, proces. Czynnikiem zagrożenia nazywamy zarówno przedmioty, jak i zdarzenia, które same uczestniczą w procesie patogenezy jako jego element, np.: zakażenie wirusem brodawczaka (HPV) w raku szyjki macicy⁽¹⁴⁾, ale też cechy, które same nie są włączone w łańcuch patogenezy, lecz jedynie wskazują istnienie zwiększonego zagrożenia, np.: określone cechy tekstury *endometrium* w komputerowej analizie obrazu ultrasonograficznego⁽¹⁵⁾. Jeden czynnik zagrożenia może uczestniczyć w patogenezie wielu nowotworów, np.: narażenie na dym tytoniowy w raku szyjki macicy, raku pochwy, raku płuca^(16,17), a wiele czynników – w jednym rodzaju nowotworu, np.: infekcja HPV, wczesne rozpoczęcie współżycia płciowego, duża liczba partnerów seksualnych, wielorodność, nikotynizm, niski status socjoekonomiczny w raku pochwy lub szyjki macicy^(4,17,18). Bywa też tak, że niektóre stany patologiczne będące następstwem działania czynników zagrożenia mogą same stać się czynnikami zagrożenia, np.: ryzykowny seks – zakażenie HPV – rak szyjki macicy⁽¹⁸⁾, albo wysoki status socjoekonomiczny – siedzący tryb życia, brak ruchu – otyłość – rak *endometrium*^(19,20). Zachorowanie na jeden rodzaj nowotworu często zwiększa ryzyko zachorowania na inne, np.: rak pochwy często współwystępuje z guzem narządów płciowych lub odbytu⁽¹⁷⁾, a z rakiem jajnika często współwystępują rak gruczołu piersiowego i rak jajowodu⁽²¹⁾. Również niektóre choroby nienowotworowe zwiększają ryzyko zachorowania na nowotwór złośliwy, np.: endometrioza stanowi podwyższone ryzyko zachorowania na raka jajnika i raka *endometrium*^(22,23). Część chorób wynikających z zaburzeń w gospodarce hormonalnej stanowi „magazyn” czynników zagrożenia zwiększających ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej, np.: w zespole policystycznych jajników zaburzenia metaboliczne w zakresie gospodarki węglowodanowej i lipidowej wynikające z hiperandrogenizmu, otyłość zwiększają ry-

effect: they increase the risk of some tumours while reducing it for others, e.g. obesity increases the risk of endometrial cancer^(19,20), but BMI over 29 reduces the risk of breast cancer⁽²⁹⁾ and provides some protection against ovarian cancer⁽³⁰⁾. Hormonal preparations administered in the scope of oral contraception increase the risk of breast and cervical cancer^(4,31) but significantly reduces the risk of ovarian and endometrial cancer^(32,33). Some drugs used in chemotherapy of neoplasms may promote the development of other malignancies, e.g. tamoxifen used in the treatment of breast cancer may increase the risk of endometrial cancer in a time-dependent way⁽³⁴⁾. Studies have demonstrated a mutually enhancing effect of risk factors (the so-called “oncologic synergy”), e.g. long-term administration of oral contraceptives may play a role of a cofactor, resulting in an over 4-fold increased risk of cervical cancer in women harboring a HPV infection⁽³⁵⁾, while multiple births (over 7) and a coexisting HPV infection may increase the risk of squamous cell cervical carcinoma⁽³⁶⁾.

Deleterious effect of a risk factor may become evident only in the next generation, e.g. preconception exposure to tobacco smoke may contribute to an increased risk of malignant tumours in the offspring^(37,38,39).

Practical reasons justify the use of one common denominator including several coexisting factors (e.g. gender, age, professional exposure), whereby every one of them is a resultant of several components, both known and unknown. It is common knowledge, that the incidence of breast cancer is significantly higher in women than in men, therefore gender itself may be considered a risk factor. This gender-associated risk factor encompasses several components, where the most important are: menstrual cycle, pregnancy and lactation, inflammations of the mammary gland, hormonal contraception and hormonal replacement therapy.

Higher incidence of a particular factor in a particular neoplastic disease must not be evaluated intuitively. In order to state reliably if the difference in incidence noticed is really caused by the effect of a given factor, we must know whether the probability of casual occurrence of such a difference is sufficiently small. Such verification is possible only using appropriate statistical tests of significance⁽⁴⁰⁾.

Risk factor must not be considered the cause of a particular disease, according to the scientific definition of the term “cause”. Association of risk factors and with neoplastic disease has certain features of causal relationship, e.g. time delay between these events or direction and irreversibility of the process. However, the most important feature of this association – the causal correlation – is lacking. This correlation does not imply that occurrence of risk factor always entails a disease, nor development of a disease implies that there must have been present a definite risk factor in the past. We must keep in mind that the term “risk fac-

tyko rozwoju raka *endometrium*, zwłaszcza u kobiet młodych, poniżej 40. roku życia^(24,25). Czynnikiem zagrożenia mogą też być nieodpowiednie nawyki żywieniowe, np.: dieta bogata w tłuszcze zwierzęce i nasycone kwasy tłuszczowe zwiększa ryzyko rozwoju raka gruczołu piersiowego i raka okrężnicy⁽²⁶⁾. Czynnikiem zagrożenia może też być region geograficzny, np.: Europa jest miejscem o najwyższym wskaźniku zachorowań na raka *endometrium*⁽²⁷⁾, w Wielkiej Brytanii częstość występowania raka jajnika jest wyższa niż w pozostałych krajach Europy Zachodniej i USA⁽²⁸⁾.

Sytuacja jest bardziej skomplikowana w przypadku dużej grupy znanych czynników zagrożenia, które wykazują wówczas właściwości dwukierunkowe – dla części chorób nowotworowych są czynnikami ryzyka, a w przypadku innych wykazują działanie protekcyjne, np.: otyłość zwiększa ryzyko zachorowania na raka *endometrium*^(19,20), natomiast przy BMI powyżej 29 zmniejsza ryzyko zachorowania na raka gruczołu piersiowego⁽²⁹⁾ i wywiera niewielki ochronny wpływ na ryzyko rozwoju raka jajnika⁽³⁰⁾. Leki hormonalne stosowane w antykoncepcji zwiększają ryzyko zachorowania na raka gruczołu piersiowego i raka szyjki macicy^(4,31), ale jednocześnie mają działanie protekcyjne w stosunku do raka jajnika i raka *endometrium*, zmniejszając ryzyko wystąpienia tych nowotworów^(32,33). Niektóre leki stosowane w terapii wybranych nowotworów stwarzają zagrożenie rozwoju innych procesów złośliwych, np.: tamoksyfen, stosowany w leczeniu raka gruczołu piersiowego, powoduje zwiększenie ryzyka rozwoju raka *endometrium*, które wzrasta wraz z czasem leczenia⁽³⁴⁾. Wykazano też wzajemnie wspomagające się działanie czynników zagrożenia (synergizm onkologiczny), np.: długotrwałe stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych może pełnić rolę kofaktora, który aż 4-krotnie podwyższa ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy u kobiet zarażonych HPV⁽³⁵⁾, czy też wielodzietność (7 porodów i więcej) przy współistnieniu infekcji HPV zwiększa ryzyko rozwoju raka płaskonabłonkowego szyjki macicy⁽³⁶⁾.

Szkodliwe działanie czynnika zagrożenia może też ujawnić się dopiero w następnym pokoleniu, np. narażenie na dym tytoniowy w okresie prekonceptyjnym może zwiększyć ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych u dzieci⁽³⁷⁻³⁹⁾.

Względy praktyczne uzasadniają często używanie jednej nazwy dla zespołu współwystępujących czynników, np.: płeć, wiek, praca zawodowa – każdy z tych czynników jest wypadkową oddziaływania wielu części składowych, znanych i nieznanymi. Powszechnie wiadomo, że zachorowalność na raka gruczołu piersiowego jest znacznie częstsza wśród kobiet niż wśród mężczyzn – możemy więc mówić o płci jako czynniku zagrożenia. Czynnikiem ten jest wypadkową działania wielu elementów składowych, wśród których ważniejsze to: cykl miesięczny, ciąża i laktacja, schorzenia zapalne gruczołu, antykoncepcja hormonalna, hormonalna terapia zastępcza.

tor” is in fact associated with statistical correlation and probability calculus⁽¹³⁾.

Risk factors differ in clinical significance. A team of experts of Polish Gynaecological Society led by professor Spaczyński⁽⁴⁾, while setting guidelines for diagnosis, prophylaxis and early detection of cervical cancer, subdivided risk factors into two groups:

1. principal risk factors – HPV infection, age, early initiation of sexual activity, large number of sexual partners, multiple births, tobacco smoking, low socioeconomic status, cervical intraepithelial neoplasia;
2. probable risk factors – prolonged hormonal contraception, antioxidant-poor diet, HIV infection, untreated infections by *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*.

This review of risk factors enables us to formulate at least five important conclusions:

- differences in incidence of risk factors among ill and healthy persons must be statistically significant;
- individual risk factors have different clinical value;
- risk factors may precede carcinogenesis or both may be synchronous;
- definition of risk factors enables selection of high-risk groups;
- female genital malignancies are a group of diseases which may be promoted by the same risk factors.

BIBLIOGRAPHY:

PIŚMIENNICTWO:

1. Wright W.E., Shay J.W.: Telomere biology in aging and cancer. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005; 53 (9 supl.): 292-294.
2. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W.: Nowotwory szyjki macicy w Polsce – epidemiologiczny bilans otwarcia i perspektywy. *Ginekol. Pol.* 2006; 77: 660-666.
3. Rekomendacje PTG dotyczące postępowania w guzach niezłośliwych i raku jajnika. *Ginekol. Pol.* 2006; 77: 495-501.
4. Rekomendacje PTG dotyczące diagnostyki, profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy. *Ginekol. Pol.* 2006; 77: 655-659.
5. Klimek R.: Rak – przyczyna, uwarunkowania, samoobrona. PWN, Warszawa 1985.
6. Anttila A., Pukkala E., Söderman B. i wsp.: Effect of organised screening on cervical cancer incidence and mortality in Finland, 1963-1995: recent increase in cervical cancer incidence. *Int. J. Cancer* 1999; 83: 59-65.
7. Petricoin E.F., Ardekani A.M., Hitt B.A. i wsp.: Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 2002; 359: 572-577.
8. Petricoin E.F., Zoon K.C., Kohn E.C. i wsp.: Clinical proteomics: translating benchside promise into bedside reality. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2002; 1: 683-695.
9. Solomon D., Davey D., Kurman R. i wsp.: The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114-2119.
10. Lynch H.T., Shaw T.G., Lynch J.F.: Inherited predisposition to cancer: a historical overview. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2004; 129: 5-22.

Częstsze występowanie obserwowanego czynnika zagrożenia w danej chorobie nowotworowej nie może być oceniane intuicyjnie. Aby uznać, że stwierdzone różnice w częstości mogą być powodowane oddziaływaniem badanego czynnika, trzeba wiedzieć, czy szansa przypadkowego wystąpienia stwierdzonych różnic częstości jest dostatecznie mała. Możliwość takich weryfikacji stwarzają jedynie odpowiednie statystyczne testy istotności⁽⁴⁰⁾.

Czynnik zagrożenia nie może być interpretowany jako przyczyna obserwowanej choroby (co jest zresztą zgodne z naukową definicją terminu przyczyna). W stwierdzanym związku czynników zagrożenia z chorobą nowotworową dostrzegane są co prawda pewne cechy związku przyczynowego, takie jak np.: odstęp czasu między tymi zjawiskami, ukierunkowanie i często nieodwracalność zależności, lecz nie stwierdza się obecności innej, najważniejszej cechy – stosunku sprawczego. Omawiana zależność nie charakteryzuje się tym, że zawsze, gdy zaistnieje czynnik zagrożenia, powstaje choroba, ani tym, że skoro zaistniała choroba, to musiał uprzednio wystąpić czynnik zagrożenia. Należy pamiętać, że istotna treść pojęcia „czynnik zagrożenia” dotyczy związku statystycznego i rachunku prawdopodobieństwa⁽¹³⁾.

Nie wszystkie czynniki zagrożenia posiadają to samo znaczenie kliniczne. Zespół ekspertów PTG pod przewodnictwem prof. Spaczyńskiego⁽⁴⁾, ustalając rekomendacje dotyczące diagnostyki, profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy, uszeregował czynniki zagrożenia rozwoju raka szyjki macicy w dwie grupy:

1. główne czynniki ryzyka – zakażenie HPV, wiek, wczesne rozpoczęcie współżycia, duża liczba partnerów seksualnych, duża liczba porodów, nikotynizm, niski status socjoekonomiczny, śródnałonkowa neoplazja szyjki macicy;
2. prawdopodobne czynniki ryzyka – wieloletnia antykoncepcja hormonalna, dieta uboga w antyoksydanty, zakażenie HIV, nielezione infekcje: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea*.

Z przedstawionego powyżej omówienia czynników zagrożenia wynika co najmniej pięć ważnych ustaleń:

- stwierdzane różnice częstości występowania czynnika zagrożenia w grupie osób chorych i zdrowych muszą być istotne statystycznie;
- poszczególne czynniki zagrożenia mają różną wartość kliniczną;
- czynniki zagrożenia mogą poprzedzać i/lub uczestniczyć w kancerogenezie;
- ustalenie czynników zagrożenia pozwala na wyodrębnienie grup wysokiego ryzyka;
- nowotwory kobiecych narządów płciowych stanowią grupę chorób, do których powstania mogą predisponować te same czynniki zagrożenia.

11. Czekierdowski A.: Współczesna ultrasonografia trójwymiarowa i sonoangiografia 3D w onkologii ginekologicznej. W: Kotarski J. (red.): Kontrowersje w onkologii ginekologicznej; Międzynarodowa Konferencja Naukowa. IZT, Lublin 2005: 277-290.
12. Mutter G.L., Baak J.P., Fitzgerald J.T. i wsp.: Global expression changes of constitutive and hormonally regulated genes during endometrial neoplastic transformation. *Gynecol. Oncol.* 2001; 83: 177-185.
13. Zdziennicki A.: Czynniki zagrożenia w perinatologii. *AM, Łódź* 1997: 7-10.
14. Lehtinen M., Luukkaala T., Wallin K.L. i wsp.: Human papillomavirus infection, risk for subsequent development of cervical neoplasia and associated population attributable fraction. *J. Clin. Virol.* 2001; 22: 117-124.
15. Dec G., Strzelecki M., Sieroszewski P., Zieliński K.: Komputerowa analiza obrazu ultrasonograficznego błony śluzowej macicy u kobiet po menopauzie. *Ginekol. Pol.* 2006; 77: 908-913.
16. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. *Tabacco Smoke and Involuntary Smoking.* 2004, 83.
17. Daling J.R., Madeleine M.M., Schwartz S.M. i wsp.: A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol. Oncol.* 2002; 84: 263-270.
18. Genuis S.J., Genuis S.K.: Managing the sexually transmitted disease pandemic: a time for reevaluation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 191: 1103-1112.
19. Bergström A., Pisani P., Tenet V. i wsp.: Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int. J. Cancer* 2001; 91: 421-430.
20. Hill H.A., Austin H.: Nutrition and endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 19-32.
21. Hellström A.C.: Primary fallopian tube cancer: a review of the literature. *Med. Oncol.* 1998; 15: 6-14.
22. Reinhold C., Tafazoli F., Wang L.: Imaging features of adenomyosis. *Hum. Reprod. Update* 1998; 4: 337-349.
23. Varma R., Rollason T., Gupta J.K., Maher E.R.: Endometriosis and the neoplastic process. *Reproduction* 2004; 127: 293-304.
24. Modan B., Ron E., Lerner-Geva L. i wsp.: Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am. J. Epidemiol.* 1998; 147: 1038-1042.
25. Wild S., Pierpoint T., Jacobs H., McKeique P.: Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Hum. Fertil.* 2000; 3: 101-105.
26. Zock P.L., Katan M.B.: Linoleic acid intake and cancer risk: a review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998; 68: 142-153.
27. Korczyński J., Gottwald L., Góra E., Bieńkiewicz A.: Rak trzonu macicy u kobiet po 65. roku życia. Analiza kliniczna i patomorfologiczna. *Przegląd Menopauzalny* 2006; 4: 213-217.
28. Kirwan J.M., Tincello D.G., Herod J.J. i wsp.: Effect of delays in primary care referral on survival of women with epithelial ovarian cancer: retrospective audit. *BMJ* 2002; 324: 148-151.
29. Cnattingius S., Torráng A., Ekborn A. i wsp.: Pregnancy characteristics and maternal risk of breast cancer. *JAMA* 2005; 294: 2474-2480.
30. Lukanova A., Toniolo P., Lundin E. i wsp.: Body mass index in relation to ovarian cancer: a multi-centre nested case-control study. *Int. J. Cancer* 2002; 99: 603-608.
31. Johnson K.H., Millard P.S.: Oral contraceptives and breast cancer. *J. Fam. Pract.* 1996; 43: 340-341.
32. Rosenberg L., Palmer J.R., Zaubler A.G. i wsp.: A case-control study of oral contraceptive use and invasive epithelial ovarian cancer. *Am. J. Epidemiol.* 1994; 139: 654-661.
33. Jick S.S., Walker A.M., Jick H.: Oral contraceptives and endometrial cancer. *Obstet. Gynecol.* 1993; 82: 931-935.
34. Bergman L., Beelen M.L., Gallee M.P. i wsp.: Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. *Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen.* *Lancet* 2000; 356: 881-887.
35. Moreno V., Bosch F.X., Muñoz N. i wsp.: Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1080-1081.
36. Muñoz N., Franceschi S., Bosetti C. i wsp.: Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1093-1101.
37. Boffetta P., Trédaniel J., Greco A.: Risk of childhood cancer and adult lung cancer after childhood exposure to passive smoke: A meta-analysis. *Environ. Health Perspect.* 2000; 108: 73-82.
38. Pang D., McNally R., Birch J.M.: Parental smoking and childhood cancer: results from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Br. J. Cancer* 2003; 88: 373-381.
39. Polańska K., Hanke W., Kalinka J.: Wpływ narażenia na dym tytoniowy w okresie prekonceptyjnym i w życiu płodowym na ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych u dzieci – przegląd badań klinicznych. *Ginekol. Pol.* 2006; 77: 726-732.
40. Gore S.M., Altman D.G.: *Statystyka w praktyce lekarskiej.* PWN, Warszawa 1997.