

Metody zapobiegania i wczesnego wykrywania raka jajnika u kobiet po menopauzie

Daniel W. Cramer, MD, Allison F. Vitonis, BA, SM

Menopausal Medicine 2011;19:S1-S7

W 2010 roku w Stanach Zjednoczonych zanotowano blisko 21 880 przypadków raka jajnika, z których 13 850 zakończyło się zgonem. Około 80% zmarłych to kobiety po menopauzie (<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>). Wysoki wskaźnik zgonów w stosunku do zachorowań (ok. 64%) wynika z tendencji ujawniania się choroby w zaawansowanych stadiach klinicznych oraz oporności na początkowo skuteczną chemioterapię. Podczas gdy nowoczesna wiedza o molekularnej patogenezie raka jajnika może pomóc w opracowaniu skutecznych metod leczenia, zapobieganie rakowi jajnika lub jego wczesne wykrywanie wciąż mają kluczowe znaczenie. Artykuł ten stanowi przegląd czynników ryzyka raka jajnika oraz przedstawia strategię prewencji i wczesnego wykrywania choroby.

Czynniki ryzyka raka jajnika

Wywiad rodzinny obciążony rakiem piersi ujawniającym się w okresie przed menopauzą lub rakiem jajnika rozpoznanym w jakimkolwiek wieku

kobiety stanowi silny czynnik ryzyka raka jajnika. Pierwszy gen odpowiedzialny za dziedziczny zespół rak piersi-rak jajnika, nazwany *BRCA1*, został zidentyfikowany w 1994 roku, natomiast drugi gen, *BRCA2*, w 1995 roku. Opisano setki mutacji tych genów szkodliwie wpływających na funkcjonowanie komórek oraz wzrost ryzyka wystąpienia raka piersi i jajnika.

W wielu grupach etnicznych (Żydzi aszkenazyjscy, mieszkańcy frankofońskiej części Kanady oraz Islandczycy) zidentyfikowano swoiste mutacje bazowe (charakterystyczne rodzaje mutacji występujące wielokrotnie w tych samych grupach etnicznych z uwagi na wspólne pochodzenie).¹ Częstość nosicielstwa jednej z trzech podstawowych mutacji *BRCA* u Żydów aszkenazyjskich wynosi 1 na 50 w porównaniu z ogólną populacją, w której wskaźnik ten wynosi 1 na 800.

U osób niebędących nosicielami mutacji *BRCA* łączne ryzyko wystąpienia raka piersi do 70 roku życia wynosi około 12%, jeśli jednak występują mutacje *BRCA1* lub *BRCA2*, to rośnie ono do 40-55%. Podobnie ryzyko wystąpienia raka jajnika wynosi w przybliżeniu 1,6% u osób niebędących nosicielami, ale 20-40% u kobiet z mutacjami *BRCA1* lub *BRCA2*.² U około 8% wszystkich kobiet chorych na raka jajnika występuje mutacja *BRCA*,³ podczas gdy u Żydówek aszkenazyjskich częstość ta jest bliska 40%.⁴ U dodatkowych 2% kobiet z rakiem jajnika będzie występować mutacja w jednym z nieparzystych genów naprawczych odpowiedzialnych

za wystąpienie dziedzicznego raka jelita grubego niezwiązanego z polipowatością (zespół Lyncha).³

Miarodajne dane epidemiologiczne wskazują, że na ryzyko wystąpienia raka jajnika wpływają różne czynniki reprodukcyjne i związane ze stylem życia. Ryzyko to maleje wraz z większą liczbą ciąż oraz dłuższym okresem przyjmowania doustnej antykoncepcji (oral contraceptive, OC) oraz po wykonaniu zabiegu sterylizacji i karmieniu piersią w przeszłości. Analiza sumaryczna wykazała 30% zmniejszenie ryzyka przy pierwszym porodzie oraz dalszą jego redukcję o blisko 14% z każdą kolejną ciążą.⁵ Doustna antykoncepcja zmniejsza ryzyko o około 30%⁵⁻⁸ i wraz z długością jej stosowania następuje dalsza redukcja ryzyka. Każdy miesiąc karmienia piersią powoduje zmniejszenie zagrożenia rakiem jajnika o 1-2%,⁵⁻⁹ natomiast sterylizacja zmniejsza je o około 18-40%.^{8,10-13} Starsze badania sugerują, że przebycie nagminnego zapalenia przyusznicy przez kobietę zmniejsza ryzyko zachorowania na raka jajnika,^{14,15} natomiast nowsze badania wskazują, że przebycie zapalenia gruczołu piersiowego w okresie laktacji również zmniejsza to ryzyko.¹⁶

Do czynników zwiększających ryzyko raka jajnika należą większa liczba cykli owulacyjnych nieprzerwanych ciążami, niekarmienie piersią lub nie stosowanie antykoncepcji doustnej,¹⁷⁻²¹ długotrwałe stosowanie talku do higieny intymnej²²⁻²⁴ oraz endometrioza.²⁵ W tabeli przedstawiono iloraz szans (ryzyko względne) towarzyszą-

Daniel W. Cramer, MD, Director, Department of Obstetrics and Gynecology, Epidemiology Center Brigham, Women's Hospital Boston, Massachusetts
Allison F. Vitonis, BA, SM, Senior Data Analyst, Department of Obstetrics and Gynecology, Epidemiology Center Brigham, Women's Hospital Boston, Massachusetts
Dr Cramer otrzymał grant Ovarian Cancer SPOR P50 CA105009 & R01 CA54419 z National Cancer Institute. Autorzy deklarują brak powiązań finansowych dotyczących niniejszego artykułu.

TABELA

Stany/czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia raka jajnika

	Rak inwazyjny n (%) (n=468)	Grupa kontrolna n (%) (n=556)	Iloraz szans (95% PU)	p
Pochodzenie żydowskie				
Nie	431 (92,1)	527 (94,8)	1,00	
Tak	37 (7,9)	29 (5,2)	1,62 (0,98, 2,70)	0,06
Stosowanie OC				
≥1 roku	111 (23,7)	204 (36,7)	1,00	
<1 roku lub niestosowanie	357 (76,3)	352 (63,3)	1,90 (1,41, 2,57)	<0,0001
Rodność				
Wieloródka	372 (79,5)	494 (88,8)	1,00	
Nieródka	96 (20,5)	62 (11,2)	2,12 (1,50, 3,01)	<0,0001
Karmienie piersią				
Tak	127 (27,1)	219 (39,4)	1,00	
Nie	341 (72,9)	337 (60,6)	1,72 (1,31, 2,24)	<0,0001
Sterylizacja jajowodowa				
Tak	59 (12,6)	98 (17,6)	1,00	
Nie	409 (87,4)	458 (82,4)	1,45 (1,02, 2,08)	0,04
Bolesne miesiączkowanie lub endometrioza				
Nie	293 (62,6)	374 (67,3)	1,00	
Tak	175 (37,4)	182 (32,7)	1,26 (0,97, 1,63)	0,08
Długotrwałe stosowanie talku do higieny intymnej (≥10 lat)				
Nie	380 (81,2)	475 (85,4)	1,00	
Tak	88 (18,8)	81 (14,6)	1,39 (1,00, 1,93)	0,05
Całkowita liczba czynników ryzyka				
0-1	32 (6,8)	87 (15,6)	1,00	
2	100 (21,4)	161 (29,0)	1,64 (1,02, 2,66)	0,04
3	152 (32,5)	174 (31,3)	2,31 (1,44, 3,70)	0,0005
4	112 (23,9)	93 (16,7)	3,19 (1,93, 5,25)	<0,0001
≥5	72 (15,4)	41 (7,4)	4,78 (2,72, 8,40)	<0,0001

Tabela przedstawia listę czynników ryzyka raka jajnika pochodzących z dwóch etapów zbierania danych z New England Case Control Study of Ovarian Cancer. Analiza nie uwzględnia kobiet przed menopauzą, chorych na raka piersi lub mających w rodzinie chore na raka jajnika lub raka piersi o wczesnym początku oraz kobiet z guzami o granicznej złośliwości. Bolesne miesiączkowanie zdefiniowano jako zazwyczaj wymagające przyjęcia leków przeciwbólowych i powodujące absencje w pracy lub szkole. Stosowanie talku zostało zdefiniowane jako korzystanie z pudrów kosmetycznych przez co najmniej 2 tygodnie w miesiącu przez 10 lat i dłużej. Chociaż pochodzenie żydowskie i bolesne miesiączkowanie miały graniczną istotność w analizie jednoczynnikowej, wpłynęły znacząco na sumaryczny wskaźnik ryzyka. Iloraz szans uwzględnia ośrodek badawczy, zakres wieku oraz fazę badania. Szczegółowy opis danych wykorzystanych w analizie można znaleźć w publikacji: Terry KL, De Vivo I, Titus-Ernstoff L, et al. Androgen receptor cytosine, adenine, guanine repeats, and haplotypes in relation to ovarian cancer risk. *Cancer Res.* 2005; 65: 5974-5981.

cy niektórym z wymienionych czynników ryzyka wynikający z naszych własnych badań nad rakiem jajnika.

Potencjalne mechanizmy wpływające na ryzyko

Mechanizm działania opisanych powyżej czynników ryzyka tłumaczy popularna teoria „nieustannej owulacji”, według której powtarzające się uszkodzenie i regeneracja nabłonka jajnika skutkuje kumulacją uszkodzeń prowadzących do nabłonkowego nowotwo-

ru jajnika.²⁶ Inne teorie wskazują na przyczyny hormonalne wynikające z dużego stężenia gonadotropin²⁷ lub androgenów i małego stężenia progesteronu.²⁸ Przewlekłe stany zapalne prowadzące do oksydacyjnego uszkodzenia DNA mogą tłumaczyć ryzyko towarzyszące owulacji, stosowaniu talku i endometriozie.²⁹

Niedawno sformułowaliśmy hipotezę, że ryzyko wystąpienia raka jajnika jest determinowane przez czynniki wpływające na układ odpornościo-

wy.¹⁶ Wśród nich można wymienić choroby przebyte w młodym wieku, takie jak nagminne zapalenie przyusznic, zapalenie gruczołu piersiowego, sterylizacja oraz inne stany mogące wpływać na ekspresję powierzchniowych glikoprotein nazywanych mucynami (MUC), a szczególnie MUC1. Stany te mogą stymulować układ odpornościowy do rozpoznawania i eliminacji prekursorów raka jajnika, co również wpływa na ekspresję zapalnych MUC1. Z drugiej strony nie-

ustanne owulacje, stosowanie talku oraz endometrioza również wpływają na tkanki wydzielające MUC1, ale prowadząc do przewlekłego małego stężenia MUC1, wyzwalają stan tolerancji immunologicznej dla rozwijającego się raka. Teoria ta łączy wiele, na pierwszy rzut oka odmiennych, czynników ryzyka raka jajnika i dostarcza podstaw teoretycznych dla opracowania algorytmów łączących różne czynniki, które przedstawiono w tabeli.

Działania zapobiegawcze

Styl życia. Szacuje się, że wprowadzenie w latach 50. ubiegłego wieku antykoncepcji doustnej i jej stosowanie zapobiegło 100 000 zgonów z powodu raka jajnika.³⁰ Porównując ryzyko i korzyści ze stosowania pigułek, należy wziąć pod uwagę ich ochronne działanie wobec raka jajnika, szczególnie u kobiet obciążonych rodzinnie chorobą lub boleśnie miesiączkujących, co sugerowałoby endometriozę. Należy promować karmienie piersią po porodzie. Kobiety powinny być przestrzegane przed stosowaniem talku do higieny intymnej. Wykresy ilustrujące zależność ryzyka raka od szerokości geograficznej wskazują na istotną rolę naświetlenia i witaminy D.³¹ Korzystna może również być dieta bogata w przeciwutleniacze.³² Chociaż dowody na znaczenie odżywiania w zapobieganiu rakowi jajnika nie są jednoznaczne, powinno się rekomendować suplementy z witaminą D oraz dietę bogatą w kolorowe owoce i warzywa.

Operacje profilaktyczne. Najprostszym zabiegiem prewencyjnym u kobiet rodzinnie obciążonych ryzykiem choroby jest usunięcie jajników (i jajowodów). Jest to trudna decyzja wymagająca konsultacji z genetykiem. Rzecz jasna proces decyzyjny musi rozpocząć się od identyfikacji dziedzicznego obciążenia u kobiety. Często lekarz pierwszego kontaktu lub ginekolog zbierający wywiad rodzinny kieruje pacjentkę do kliniki specjalizującej się w rodzinnych chorobach dziedzicznych.

Ujawnienie dwóch lub więcej krewnych pierwszego stopnia (matka,

siostra, córka) z rozpoznaniem rakiem jajnika lub rakiem piersi przed menopauzą jest sygnałem alarmowym. Należy również pamiętać, że u kobiety pochodzenia żydowskiego mającej w najbliższej rodzinie osobę chorą na raka jajnika istnieje 20% prawdopodobieństwo, że sama jest nosicielką mutacji *BRCA*. W pierwszej kolejności powinien być zbadany chory członek rodziny, ponieważ wyniki testu mogą potwierdzić związek między rozpoznaniem raka a mutacją w genie, dostarczyć informacji o zasadności przeprowadzenia badań genetycznych u członkiń rodziny oraz uzasadnić przeprowadzenie badania pod kątem konkretnej mutacji, co jest mniej kosztowne niż pełne badanie. Pokrycie kosztów badania genetycznego zależy od zakresu ubezpieczenia zdrowotnego, ale zazwyczaj refunduje się koszty w przypadku osób chorych na raka piersi lub jajnika, lub jeśli w rodzinie stwierdzono obecność mutacji. Strona internetowa www.geneclinics.org podaje lekarzom wskazówki dotyczące objawów raka i adresy laboratoriów genetycznych, natomiast www.facingourrisk.org jest skierowana do pacjentów. Badania anatomopatologiczne fragmentów tkanek pochodzących od kobiet poddanych profilaktycznym operacjom zaowocowały nowym spojrzeniem na przyczyny raka jajnika. Chociaż niekiedy stwierdza się w jajnikach atypowy nabłonek, częściej są to nieprawidłowości w jajowodach, a szczególnie w strzępkach. Można potwierdzić szereg zmian patologicznych, łącznie z nowotworzeniem w obrębie błony surowiczej jajowodów (serous tubal intraepithelial neoplasia, STIC), które ujawniają wszystkie cechy surowiczego raka jajnika.³³ Zmiany wykrywane w dystalnie położonych częściach jajowodów pozwalają wysnuć kilka wniosków: 1) profilaktyczna operacja powinna obejmować usunięcie jajników oraz jajowodów, 2) pozwalają wytłumaczyć, dlaczego surowiczy rak jajnika wykrywany jest dopiero w III lub bardziej zaawansowanym stadium, skoro komórki nowotworowe „sptywają” z jajowodów do miednicy, 3) ograniczają przydatność ultrasonografii miednicy

jako narzędzia skringowego, ponieważ STIC może nie być widoczne w obrazie ultrasonograficznym oraz 4) sugerują, że w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju raka jajnika wystarczające może się okazać usunięcie samych jajowodów.

Szansa na działanie prewencyjne pojawia się podczas usuwania macicy z powodu łagodnych chorób, kiedy musi być podjęta decyzja o obustronnym usunięciu przydatków (bilateral salpingoophorectomy, BSO). U kobiet po menopauzie zakwalifikowanych do wycięcia macicy lekarze zazwyczaj zalecają BSO. Cytując dowody na hormonalną aktywność jajników u kobiet po menopauzie, Parker i wsp. uznali jednak, że podczas histerektomii z powodu łagodnych chorób nie należy rutynowo usuwać przydatków u kobiet bez rodzinnego obciążenia, ponieważ znajdują się one w grupie ogólnopopulacyjnego ryzyka raka jajnika i stąd umieralność ogólna może być większa, gdyż u pacjentek po BSO zmniejsza się znacznie jedynie ryzyko zgonu z powodu raka jajnika.³⁴ Wprowadzanie wyłącznie dwutorowego schematu decyzyjnego dzielącego pacjentki na grupę rodzinnie obciążonych rakiem oraz na grupę średniego ryzyka nie służy pacjentkom, kiedy możliwe jest bardziej indywidualne podejście.

Narzędzia wczesnego wykrywania raka jajnika

Największą przeszkodą we wczesnym wykrywaniu raka jajnika jest względna rzadkość tej choroby – w jednym roku rozpoznaje się 1 przypadek raka na 2000 kobiet po menopauzie. Rzadkie występowanie choroby wymaga testu diagnostycznego zarówno wysoce swoistego, ograniczającego wyniki fałszywie dodatnie, jak i wysoce czułego, zwiększającego wartość predycyjną wyników dodatnich.

Testy skringowe. Niedawno opublikowano różniące się wyniki dwóch programów skringowych poświęconych rakowi jajnika u kobiet po menopauzie. Do programu skringowego raka stercza, płuc, odbytu i jajnika (prostate, lung, colorectal, ovarian, PLCO), pro-

wadzonego w latach 1993–2001, włączono blisko 39 000 kobiet.³⁵ Pacjentki były randomizowane do dwóch grup: corocznego oznaczania CA125 i ultrasonografii przezpochwowej lub typowej opieki medycznej. Po 4 cyklach kontrolnych wykazano, że połączony model skriningowy charakteryzuje się wysokim współczynnikiem zabiegów operacyjnych do wykrytych guzów (20 do 1) bez wyraźnego wzrostu wykrywania mniej zaawansowanych stadiów choroby nowotworowej. Autorzy uznali, że nie należy zalecać skriningu w kierunku raka jajnika w ogólnej populacji, co zostało powtórzone w komentarzach redakcyjnych oraz pracach poglądowych.^{36,37}

Dla porównania, Menon i wsp. opublikowali wyniki skriningu prowadzonego w ramach United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS), w którym porównano dwa modele kontroli: wstępne oznaczenie CA125 i, w razie potrzeby, skierowanie na badanie ultrasonograficzne, lub samo badanie USG.³⁸ Interpretację wyników skriningu oparto na analizie przebiegu krzywej seryjnych oznaczeń stężeń CA125. Czułość, swoistość i dodatnia wartość predykcyjna dla raka jajnika i jajowodu były większe w przypadku oznaczenia stężenia CA125 łącznym z badaniem ultrasonograficznym (89,4, 99,8 i 43,3%) niż w grupie samego badania ultrasonograficznego (84,9, 98,2 i 5,3%). Częstość wykonywanej operacji z powodu zmiany w przydatkach wykrytej w ciągu 1 roku od wykonanej diagnostyki wyniosła 2,3 dla oznaczenia CA125 oraz 18,8 dla przezpochwowego badania USG (podobnie jak w programie PLCO). Autorzy uznali, że wstępne oznaczenie CA125 dostarcza mniej wyników fałszywie dodatnich w porównaniu z samym badaniem USG (lub z jednoczesnym oznaczeniem CA125) oraz że skriningowe oznaczenie CA125 w ogólnej populacji jest „dopuszczalne”.³⁸

Należy podkreślić, że jedynie CA125 zostało ocenione w skriningowych badaniach randomizowanych. O wiele bardziej kosztowny test OVA1, który został niedawno zaaprobowany przez

Kluczowe zagadnienia

- Niedawno sformułowaliśmy hipotezę, że ryzyko raka jajnika jest determinowane przez czynniki wpływające na układ odpornościowy, takie jak choroby przebyte w młodym wieku mogące wpływać na ekspresję powierzchniowych glikoprotein nazywanych mucynami.
- Jesteśmy zaniepokojeni nawykiem przypisywania kobiet do zaledwie dwóch kategorii: tej z wywiadem rodzinnym obciążonym rakiem jajnika lub piersi i tej z grupy średniego ryzyka.
- Żadna oficjalna organizacja nie rekomenduje skriningu raka jajnika w ogólnej populacji, jednak nie powinno to odwozić lekarzy od zlecenia oznaczenia CA125 w indywidualnych przypadkach kobiet po menopauzie, u których występuje duża liczba czynników ryzyka lub niektóre objawy.

Food and Drug Administration (FDA) dla celów ustalenia wskazań do zabiegu operacyjnego (oznaczenie w surowicy pięciu białek w kombinacji ze skalą punktową wskazujący na prawdopodobnie złośliwy lub łagodny charakter zmiany w miednicy), nie daje wcale lepszych wyników niż oznaczenie samego antygenu CA125.³⁹

W niedawno opublikowanym artykule Clarke-Pearson zaprezentował przykład, który może wywoływać poruszenie w środowisku medycznym.³⁷ Autor opisał przypadek 56-letniej kobiety bez rodzinnego obciążenia rakiem piersi i jajnika, z prawidłowym badaniem przedmiotowym (przez pochwę i odbytnicę). Pacjentka poprosiła o skrining, ponieważ koleżanka zmarła na raka jajnika. Po wnikliwej analizie aktualnego stanu wiedzy na temat skriningu raka jajnika autor nie zalecił „skriningu u opisywanej pacjentki będącej w grupie średniego ryzyka”.

Obecność czynników ryzyka. Jesteśmy zaniepokojeni nawykiem przypisywania kobiet do zaledwie dwóch kategorii: tej z obciążonym wywiadem rodzinnym rakiem jajnika lub piersi i tej z grupy średniego ryzyka. Patrząc na przedstawiony powyżej przypadek, kobieta ta mogła: być Żydówką, nigdy nie mieć dzieci lub nie karmić piersią, nigdy nie stosować antykoncepcji doustnej lub nie poddać się sterylizacji, cierpieć na endometriozę i stosować talk do higieny intymnej. Dane przedstawione przez nas w tabeli wskazują, że każdy z tych czynników może zwiększać ryzyko zachorowania na ra-

ka jajnika 1,3– 2,1 razy oraz, co istotne, w połączeniu z innymi czynnikami może nasilać to zagrożenie. Jeśli u naszej pacjentki występowało 5 czynników ryzyka, mogła być około 5 razy bardziej narażona na raka jajnika niż kobieta, u której nie wystąpiły żadne czynniki lub tylko jeden. Gdyby omawiana kobieta była naszą pacjentką i występowałyby u niej wymienione czynniki ryzyka, zaleciłibyśmy oznaczenie CA125 (ale nie badanie ultrasonograficzne lub test OVA1) oraz poinformowalibyśmy, że ubezpieczenie może nie pokryć kosztów diagnostyki. Stężenie CA125 powyżej górnej granicy normy wymagałoby powtórzenia oznaczenia w ciągu miesiąca lub kontrolnego badania USG. W przypadku zmian złośliwych stężenie CA125 będzie stale rosło, zaś w zmianach łagodnych zmniejszy się lub utrzyma na tym samym poziomie.

Oczywiście nie możemy przesądzić, jaka konkretnie liczba czynników ryzyka uzasadnia wykonanie oznaczenia CA125 (lub wykonanie BSO u kobiet zakwalifikowanych do wycięcia macicy z powodu łagodnych zmian). Chcemy podkreślić, że kobiet nie należy klasyfikować tylko do dwóch grup średniego ryzyka lub z obciążonym wywiadem rodzinnym. Omówienie poszczególnych czynników ryzyka może pomóc pacjentkom w zaakceptowaniu zalecenia lekarza.

Częstotliwość i długość trwania objawów. Trwają również prace nad indeksem objawów, które powinny skierować uwagę klinicysty ku realnemu podejrzeniu raka jajnika. Ko-

biety z rakiem jajnika częściej skarżą się na wzdęcia, powiększenie obwodu brzucha oraz parcia naglące i częstomocz, które powróciły w ciągu ostatnich 6 miesięcy i są bardziej dokuczliwe (20-30 razy w miesiącu).⁴⁰

Podsumowanie

Stosowanie antykoncepcji doustnej, karmienie piersią oraz unikanie talku w higienie intymnej są prostymi sposobami zmniejszenia ryzyka raka jajnika. Chorobie można w dużym stopniu zapobiegać u kobiet obciążonych rodzinnie lub genetycznie przez właściwie zaplanowany w czasie profilaktyczny zabieg BSO.⁴¹ Tę strategię należy jednak rozważać tylko w przypadku istnienia zwiększonego ryzyka raka jajnika u kobiet zakwalifikowanych do wycięcia macicy (lub przynajmniej do usunięcia jajowodów) z powodu łagodnych chorób.

Żadna oficjalna organizacja nie rekomenduje skринingu raka jajnika w ogólnej populacji, jednak nie powinno to odwozić lekarzy od zlecenia oznaczenia CA125 w indywidualnych przypadkach kobiet po menopauzie, u których występuje duża liczba czynników ryzyka lub niektóre objawy. Rak jajnika nie jest milczącą chorobą, ale jego zszepł wymaga od lekarza dokładnego nasłuchiwania.

Menopausal Medicine, Vol. 19, No. 1, February 2011, p. 51. Thoughts on the prevention and early detection of postmenopausal ovarian cancer. Reproduced with permission.

PIŚMIENNICTWO

- Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes—second edition. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2008;1-93.
- Chen S, Iversen ES, Friebel T, et al. Characterization of BRCA1 and BRCA2 mutations in a large United States sample. *J Clin Oncol.* 2006;24:863-871.
- Rubin SC, Blackwood MA, Bandera C, et al. BRCA1, BRCA2, and hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene mutations in an unselected ovarian cancer population: relationship to family history and implications for genetic testing. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178:670-677.
- Robles-Diaz L, Goldfrank DJ, Kauff ND, et al. Hereditary ovarian cancer in Ashkenazi Jews. *Fam Cancer.* 2004;3:259-264.
- Whittemore AS, Harris R, Iltis J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol.* 1992;136:1184-1203.
- Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, et al; Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. Risk for invasive and borderline epithelial ovarian neoplasias following use of hormonal contraceptives: the Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Br J Cancer.* 2004;90:1386-1391.
- Purdie DM, Siskind V, Bain CJ, et al. Reproduction-related factors for mucinous and nonmucinous epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol.* 2001;153:860-864.
- Tworoger SS, Fairfield KM, Colditz GA, et al. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol.* 2007;166:894-901.
- Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL, et al. Breastfeeding and risk of ovarian cancer in two prospective cohorts. *Cancer Causes Control.* 2007;18:517-523.
- Green A, Purdie D, Bain C, et al. Tubal sterilisation, hysterectomy and decreased risk of ovarian cancer. Survey of Women's Health Study Group. *Int J Cancer.* 1997;71:948-951.
- Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer: a prospective study. *JAMA.* 1993;270:2813-2818.
- Ness RB, Grisso JA, Cottreau C, et al. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer. *Epidemiology.* 2000;11:111-117.
- Purdie D, Green A, Bain C, et al. Reproductive and other factors and risk of epithelial ovarian cancer: an Australian case-control study. Survey of Women's Health Study Group. *Int J Cancer.* 1995;62:678-684.
- Newhouse ML, Pearson RM, Fullerton JM, et al. A case control study of carcinoma of the ovary. *Br J Prev Soc Med.* 1977;31:148-153.
- West RO. Epidemiologic study of malignancies of the ovaries. *Cancer.* 1966;19(7):1001-1007.
- Cramer DW, Titus-Ernstoff L, McKolanis JR, et al. Conditions associated with antibodies against the tumor-associated antigen MUC1 and their relationship to risk for ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:1125-1131.
- Casagrande JT, Louie EW, Pike MC, et al. „Incessant ovulation” and ovarian cancer. *Lancet.* 1979;2:170-173.
- Pelucchi C, Galeone C, Talamini R, et al. Lifetime ovulatory cycles and ovarian cancer risk in 2 Italian case-control studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:83.e1-7.
- Rosner BA, Colditz GA, Webb PM, Hankinson SE. Mathematical models of ovarian cancer incidence. *Epidemiology.* 2005;16:508-515.
- Schildkraut JM, Bastos E, Berchuck A. Relationship between lifetime ovulatory cycles and overexpression of mutant p53 in epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:932-938.
- Terry KL, Titus-Ernstoff L, McKolanis JR, et al. Incessant ovulation, mucin 1 immunity, and risk for ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:30-35.
- Cramer DW, Liberman RF, Titus-Ernstoff L, et al. Genital talc exposure and risk of ovarian cancer. *Int J Cancer.* 1999;81:351-356.
- Cramer DW, Welch WR, Scully RE, Wojciechowski CA. Ovarian cancer and talc: a case-control study. *Cancer.* 1982;50:372-376.
- Gates MA, Tworoger SS, Terry KL, et al. Talc use, variants of the GSTM1, GSTT1, and NAT2 genes, and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:2436-2444.
- Vlahos NF, Kalampokas T, Fotiou S. Endometriosis and ovarian cancer: a review. *Gynecol Endocrinol.* 2010;26:213-219.
- Fathalla MF. Incessant ovulation—a factor in ovarian neoplasia? *Lancet.* 1971;2:163.
- Cramer DW, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst.* 1983;71:717-721.
- Risch HA. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1774-86.
- Ness RB, Cottreau C. Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1459-1467.
- Beral V, Doll R, Hermon C, et al; Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet.* 2008;371:303-314.
- Garland CF, Mohr SB, Gorham ED, et al. Role of ultraviolet B irradiance and vitamin D in prevention of ovarian cancer. *Am J Prev Med.* 2006;31:512-514.
- Jeong NH, Song ES, Lee JM, et al. Plasma carotenoids, retinol and tocopherol levels and the risk of ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88:457-462.
- Crum CP, Drapkin R, Miron A, et al. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19:3-9.
- Parker WH, Broder MS, Chang E, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the Nurses' Health Study. *Obstet Gynecol.* 2009;113:1027-1037.
- Partridge E, Kreimer AR, Greenlee RT, et al; PLCO Project Team. Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2009;113:775-782.
- Mutch DG. Ovarian cancer: to screen or not to screen. *Obstet Gynecol.* 2009;113:772-774.
- Clarke-Pearson DL. Clinical practice. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2009;361:170-177.
- Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol.* 2009;10:327-340.
- Muller CY. Doctor, should I get this new ovarian cancer test—OVA1? *Obstet Gynecol.* 2010;116 (2 Pt 1):246-247.
- Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA.* 2004;291:2705-2712.
- Kauff ND, Barakat RR. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in patients with germline mutations in BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol.* 2007;25:2921-2927.