

AUTOREFERAT

PRZEDSTAWIAJĄCY OPIS DOROBKU I OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH

dr n. med. Jarosław von Mach – Szczypiński

**Pracownia Menopauzy i Andropauzy Pomorskiego Uniwersytetu
Medycznego w Szczecinie**

Prywatny Gabinet Położniczo – Ginekologiczny w Berlinie

Warszawa 2019

SPIS TREŚCI

I. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe

II. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

III. Osiągnięcia wynikające z art. 16 ust. 2 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku „O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki” (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.)

a) tytuł osiągnięcia naukowego

b) autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa

c) omówienie celu naukowego i osiągniętych wyników

IV. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

a) osiągnięcia naukowo-badawcze przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych

b) osiągnięcia naukowo-badawczej po uzyskaniu stopnia doktora nauk

c) staże w zagranicznych lub krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich

e) opieka naukowa i dydaktyczna nad studentami i lekarzami specjalizującymi się w położnictwie i ginekologii.

f) bibliometryczne podsumowanie osiągnięć naukowych

I. POSIADANE DYPLOMY I STOPNIE NAUKOWE

1982 rok - dyplom lekarza medycyny, Akademia Medyczna w Gdańsku, Wydział Lekarski.

1982 rok - prawo wykonywania zawodu lekarza medycyny wydane przez Pomorską Okręgową Izbę Lekarską

1995 rok - uzyskanie specjalizacji II stopnia w położnictwie i ginekologii w Niemieckiej Izbie Lekarskiej w Berlinie.

2002 rok - uzyskanie specjalizacji II stopnia w położnictwie i ginekologii w Centrum Kształcenia Podyplomowego w Warszawie.

2009 rok - stopień doktora nauk medycznych, dziedzina – medycyna, specjalność: położnictwo i ginekologia Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Wydział Lekarski. Praca wykonana w Pracowni Menopauzy i Andropauzy PUM w Szczecinie. Tytuł pracy „Metabolizm histaminy w tkance pierwotnych raków przewodowych gruczołu piersiowego” – promotor: Prof. dr hab. n. med. Stanisław Stanosz

Pozostałe posiadane dyplomy oraz świadectwa ukończenia specjalistycznych szkoleń:

1. Dyplom ukończenia 3 - miesięcznego kursu z anestezjologii (1983 rok).
2. Dyplom 3 – miesięcznego kursu: "Terapia manualna" (1986 rok).
3. Dyplom 3 - miesięcznego kursu: „Zastosowanie laparoskopii w ginekologii onkologicznej” (1996 rok).
4. Dyplom 2 – miesięcznego kursu „Podstawy USG w ginekologii”, „Diagnostyka USG gruczołów piersiowych” i "Prenatalna diagnostyka w położnictwie" (1997 rok).

II. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH

- 1982 – 1983 – lekarz stażysta w Szpitalu Miejskim w Kościerzynie.
- 1983 – 1984 – asystent Oddziału Położniczo – Ginekologicznego ZOZ w Kościerzynie.
- 1984 – 1985 – lekarz asystent w Frauenklinik Freie Universität Berlin
- 1985 – 1986 – lekarz asystent w Frauenklinik Martin – Luther – Krankenhaus, Berlin
- 1986 – 1987 – lekarz asystent w Frauenklinik West – Klinik Dahlem Berlin
- 1989 – 1991 – lekarz asystent w Kliencie Ginekologii Operacyjnej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. Stypendysta Ministerstwa Zdrowia.
- 1991- 1992 – lekarz asystent Oddziału Chirurgicznego Regionalnego Szpitala Onkologicznego w Szczecinie.
- 1992 – lekarz asystent Oddziału Ginekologiczno – Położniczego 109 Szpitala Wojskowego w Szczecinie.
- 1993 – 1994 – lekarz asystent w Frauenklinik St. Vincenz - Krankenhaus w Meden.
- 1995 - 1996 – lekarz asystent w Prywatnych Praktykach Ginekologiczno – Położniczych w Niemczech.
- 1997 - do chwili obecnej Prywatna Specjalistyczna Praktyka Ginekologiczno – Położnicza w Berlinie.
- 2001 – 2015 - wolontariusz w Pracowni Menopauzy i Andropauzy Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

III. OSIĄGNIĘCIA WYNIKAJĄCE Z ART. 16 UST. 2 USTAWY Z DN. 14 MARCA 2003 R. O STOPNIACH NAUKOWYCH I TYTULE NAUKOWYM ORAZ O STOPNIACH I TYTULE W ZAKRESIE SZTUKI (DZ.U. NR 65, POZ. 595 ZE ZM.)

a) tytuł osiągnięcia naukowego

„Neurohormonalne aspekty terapii raka przewodowego gruczołu piersiowego i raka błony śluzowej macicy”

Uzyskane osiągnięcia naukowe stanowiące podstawę habilitacji zostały przedstawione w monotematycznym cyklu trzech oryginalnych prac oraz oryginalnej klinicznej monografii, opublikowanych w latach 2009-2018. Łączny współczynnik oddziaływania (IF) wymienionych prac wynosi: – 6,826, łączna punktacja KBN/MNiSW wynosi: - 82 pkt.

b) autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa

.

M.1. von Mach – Szczypiński J., Czynniki wzrostowe i profil hormonalny u kobiet z rakiem przewodowym gruczołu piersiowego. Szczecin; Societas Societarium Stetinensis, 2013; str. 1 – 92. ISBN 978-83-7518-623-0 Monografia została wykonana w Pracowni Menopauzy i Andropauzy PUM w Szczecinie.

Udział autora: Osobisty wkład w powstanie klinicznej monografii polegał na opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu materiału klinicznego w Regionalnym Centrum Onkologii w Szczecinie, przeprowadzeniu badań klinicznych i laboratoryjnych – biochemicznych, opracowaniu piśmiennictwa, opracowaniu dyskusji nad wynikami i ustaleniu wniosków z badań, zredagowaniu manuskryptu monografii oraz przygotowaniu do publikacji i druku zgodnie z zasadami publikacji i Regulaminem Redakcji Szczecińskiego Towarzystwa Naukowego – wydawcy monografii. Mój udział w realizacji monografii wynosił 100%.

(MNiSW=20). *(praca oryginalna)*

M.2. Stanosz S., von Mach-Szczypiński J., Sieja K., Koćiuszkiewicz J., Micronized estradiol and progesterone therapy in primary, preinvasive endometrial cancer (1A/G1) in young women with polycystic ovarian syndrome, J. Clin. Endocrinol Metab. 2014; 99: E2472 – E2476.

Udział autora: Osobisty wkład w powstawanie pracy polegał na opracowaniu koncepcji i projektu badań, zebraniu danych laboratoryjnych, analizie i interpretacji wyników badania, współudziale w wykonaniu analizy statystycznej danych, przeglądzie piśmiennictwa, opracowaniu dyskusji nad wynikami, ustaleniu ostatecznych wniosków z badania, zredagowaniu manuskryptu oraz przygotowaniu go do wersji zgodnie z zasadami publikacji w J. Clin. Endocrinol Metab. Mój proporcjonalny udział w realizacji publikacji szacuję na 85%.

(IF=6,209; MNiSW=40). (praca oryginalna)

M.3. von Mach – Szczypiński J., Stanosz S., Żochowska E., Koćiuszkiewicz J., Hormonal changes in perimenopausal women, Ginekol. Położ. 2016; 11(1): 45 – 48, 91 – 95.

Udział autora: Osobisty wkład w powstawanie pracy polegał na opracowaniu koncepcji i projektu badań, zebraniu danych laboratoryjnych, analizie i interpretacji wyników badania, współudziale w wykonaniu analizy statystycznej danych, przeglądzie piśmiennictwa, opracowaniu dyskusji uzyskanych wyników badań, ustaleniu ostatecznych wniosków z badania, zredagowaniu manuskryptu oraz przygotowaniu go do wersji zgodnie z zasadami publikacji w Ginekologia i Położnictwo – Medical Project. Mój proporcjonalny udział w realizacji publikacji szacuję na 85%.

(MNiSW=7). (praca oryginalna)

M.4. Stanosz S., von Mach - Szczypiński J., Fogel A., Sowińska – Przepiera E., Koćiuszkiewicz J., Żochowska E., Syrenicz A., Concentration of serotonin in perimenopausal women with ductal breast cancer and polycystic ovary syndrome, Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2018; 39: 884 – 888.

Udział autora: Osobisty wkład w powstawanie pracy polegał na zebraniu danych klinicznych, analizie i interpretacji wyników badania, współudziale w wykonaniu analizy statystycznej danych, przeglądzie piśmiennictwa, opracowaniu dyskusji uzyskanych wyników, ustaleniu ostatecznych wniosków z

badania, zredagowaniu manuskryptu oraz przygotowaniu go do wersji zgodnie z zasadami publikacji w Eur. J. Gynaecol. Oncol. Mój proporcjonalny udział w realizacji publikacji szacuję na 60%.

(IF=0.617; MNiSW=15). *(praca oryginalna)*

Badania naukowe, opisane w wymienionych publikacjach, były przeprowadzone w oparciu o środki finansowe na badania statutowe przeznaczone dla Samodzielnej Pracowni Menopauzy i Andropauzy Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie oraz z grantu KBN Nr 4 PO5E-9092.

Badania patomorfologiczne były wykonane w Katedrze Patomorfologii i Genetyki PUM w Szczecinie (Kierownik: prof. W. Domagała). Badania stężenia amin biogennych w surowicy krwi i zawartości serotoniny w tkankach nowotworowych gruczołu piersiowego były wykonane w Zakładzie Biochemii Hormonów Katedry Diagnostyki Laboratoryjnej i Molekularnej UM w Łodzi (Kierownik: prof. A. Fogel). Badanie zawartości histaminy w tkankach gruczołu piersiowego były wykonane w Laboratorium Medycznym Uniwersytetu Medycznego w Bremen (Niemcy) (Kierownik: dr. Med. A. Gerritzen). Na przeprowadzenie badań klinicznych i laboratoryjnych przedstawianych ww. pracach naukowych uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej PUM w Szczecinie.

C) omówienie celu naukowego i osiągniętych wyników

CEL NAUKOWO - BADAWCZY

Cel przedstawionych badań naukowych, opisanych w pracach zgłoszonych do postępowania habilitacyjnego koncentrował się na licznych i różnych aspektach neurogennych i hormonalnych etiopatogenezy i terapii nowotworów złośliwych gruczołu piersiowego i endometrium w kontekście działania czynników biologicznych. W chorobach tych zaburzony jest stan neuroendokrynologiczny organizmu - przede wszystkim amin biogennych (histamina, serotonina, dopamina), czynników wzrostowych i hormonów.

Ważna jest również próba wyjaśnienia interakcji zachodzących między działającymi na cały organizm czynnikami neurogennymi (aminy biogenne), hormonalnymi jak i czynnikami miejscowymi (cytokiny) zachodzących w raku gruczołu piersiowego.

Zakres moich zainteresowań naukowo – badawczych, który znalazł swój wyraz w cyklu publikacji przedstawionych do postępowania habilitacyjnego wykrystalizował się w trakcie pracy w Klinice Ginekologii Operacyjnej Dorosłych i Dzieci PUM w Szczecinie oraz na Oddziale Chirurgii Onkologicznej Regionalnego Szpitala Onkologicznego w Szczecinie. Już wtedy w oparciu o obserwacje kliniczne i dane z piśmiennictwa interesowało mnie zagadnienie stanu neurohormonalnego dużych heterogennych grup kobiet z rakiem gruczołu piersiowego i endometrium. Naukowe badania dotyczące tych zagadnień przeprowadziłem w oparciu o bazę naukową Samodzielnej Pracowni Menopauzy i Andropauzy PUM w Szczecinie.

Od wielu lat można zaobserwować, jak dużym problemem jest leczenie operacyjne kobiet młodych, poniżej 40 roku życia z rozpoznaniem wczesnych postaci raka endometrium, które prowadzi do niepłodności. Biorąc pod uwagę, że szczególną grupę kobiet podatnych na wystąpienie raka endometrium stanowią kobiety z zespołem policystycznych jajników, w oparciu o naukowe przesłanki, zastosowano i przedstawiono w niniejszej pracy leczenie zachowawcze tej szczególnej grupy kobiet z tym nowotworem, a mianowicie z jego wczesną postacią (Stopień IA1 wg FIGO).

Przedstawione badania mają charakter, w dużej mierze, nowatorski i zawierają się w obszarze badań klinicznych i biochemicznych. Wyniki badań w przedstawionych pracach związane są z poszukiwaniem naukowych podstaw do nowych wskazań dla leków przeciwhistaminowych, przeciwserotoninowych, antyoksydacyjnych, związków z grupy biguanidów (Metformina) i hormonalnej terapii zastępczej z zastosowaniem drogą

transdermalną mikronizowanego estradiolu i dopochwową mikronizowanego progesteronu w leczeniu nowotworów endometrium i gruczołu piersiowego.

Ponadto przedstawiono wyniki własnych badań na temat zmian hormonalnych w okresie premenopauzy, u kobiet z zespołem policystycznych jajników, które związane są ze zwiększoną częstością występowania nowotworów u kobiet oraz wpływu leczenia za pomocą zmodyfikowanej hormonalnej terapii zastępczej na stan kliniczny kobiet i zmiany biochemiczne hormonalne i neurogenne (dopamina, serotonina) z uwzględnieniem warunków środowiskowo – społecznych (grupa kobiet wiejskich i miejskich).

Wnioski uzyskane z powyższych prac dają podstawę do stwierdzenia, że już we wczesnych stadiach chorobowych rak gruczołu piersiowego i endometrium są chorobami ogólnoustrojowymi.

Obserwowane zmiany w zakresie czynników autokrynnych/parakrynnych, endokrynnych i neurogennych wymagają złożonego, wielolekowego i długotrwałego leczenia z uwzględnieniem nowych wyników badań naukowych na tym polu. Opisane w dysertacji habilitacyjnej wyniki badań stwarzają perspektywę rozwoju nowych kierunków farmakoterapii chorób nowotworowych gruczołu piersiowego i endometrium z zastosowaniem nowych modeli klinicznych.

Badania biochemiczne

Badania biochemiczne, przedstawione w monografii dotyczącej czynników wzrostowych i profilu hormonalnego u kobiet z rakiem przewodowym gruczołu piersiowego, miały na celu określenie czynników wzrostowych i hormonów u kobiet z tym nowotworem. Badania biochemiczne obejmowały również profil hormonalny i stężenie serotoniny w surowicy krwi u kobiet z zespołem policystycznych jajników i

przebiegiem rakiem endometrium leczonych zmodyfikowaną hormonalną terapią zastępczą. Ponadto określono stężenie serotoniny w surowicy krwi i w tkankach nowotworowych raka gruczołu piersiowego, który wystąpił u kobiet z zespołem policystycznych jajników.

W uzyskanych osiągnięciach naukowych będących podstawą postępowania habilitacyjnego przeprowadzono następujące grupy badań biochemicznych:

1. Stężenia czynników wzrostu [czynnik wzrostu naskórka (EGF), czynnik wzrostu transformujący typu beta (TGF- β), czynnik wzrostu fibroblastów typu 2 (FGF-2), czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego (PDGF), insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1 (IGF-1)] w surowicy krwi kobiet z rakiem przewodowym gruczołu piersiowego.
2. Stężenia następujących hormonów w surowicy krwi: folitropiny (FSH) i lutropiny (LH), hormonu wzrostu (GH), estrogenów: estronu (E_1) i estradiolu (E_2), wolnego testosteronu (T_F), progesteronu (P), prolaktyny (PRL) u kobiet z rakiem przewodowym gruczołu piersiowego.
3. Stężenia następujących hormonów folitropiny (FSH) i lutropiny (LH), hormonu wzrostu (GH), estrogenów: estronu (E_1) i estradiolu (E_2), całkowitego testosteronu (T_T), wolnego testosteronu (T_F), progesteronu (P), prolaktyny (PRL), prolaktyny po teście z metoklopramidem (PRL MCP), siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S), insuliny (I) oraz serotoniny (5-HT) w surowicy krwi u kobiet z rakiem endometrium i zespołem policystycznych jajników (PCOS).
4. Stężenia frakcji lipidowych: cholesterol całkowity (TCh), cholesterol HDL i LDL, trójglicerydy (TG).
5. Stężenia gonadotropin (FSH i LH), estrogenów (E_1 i E_2) prolaktyny (PRL), insuliny (I), serotoniny (5-HT), dopaminy (DA) w surowicy

krwi u kobiet w okresie premenopauzalnym przed i po leczeniu hormonalną terapią zastępczą.

6. Zawartości serotoniny w surowicy i w tkankach raka gruczołu piersiowego.

WPROWADZENIE W TEMATYKĘ BADAWCZĄ

Najczęstszym nowotworem u kobiet jest rak gruczołu piersiowego stanowiącym ponad 1/5 zachorowań na nowotwory. Czwarte miejsce pod względem zachorowań (po raku gruczołu piersiowego, jelita grubego i płuc) stanowi rak trzonu macicy (7% zachorowań na nowotwory u kobiet (Kruk J., 2007).

Zwraca uwagę fakt, że oba te nowotwory na świecie coraz częściej występują u kobiet młodszych wiekowo często pragnących zachować płodność. Tendencja ta jest również zauważalna w Polsce. To co szczególnie jest stwierdzone to ponad dwukrotny wzrost częstości występowania raka gruczołu piersiowego w populacji polskiej w ciągu ostatnich dwóch dekad. Również obserwuje się istotny wzrost częstości raka endometrium. I tak np. w Regionie Łódzkim w latach 2001-2010 częstość tego nowotworu wzrosła aż o 88,3%, a śmiertelność o 24,5% (Leśniak i wsp., 2015)

Rak gruczołu piersiowego zazwyczaj występuje u kobiet w wieku okołomenopauzalnym i po menopauzie. W ponad 70% rak gruczołu piersiowego stwierdza się po 50 r. ż. Jest cały szereg czynników przyczynowych raka gruczołu piersiowego. Do takich czynników zalicza się czynniki genetyczne, czynniki płciowe i związane z rozrodczością, wiek (ponad 45 lat), odżywianie (dieta bogato tłuszczowa i bogato cukrowa, mało jarzyn i owoców, małe spożycie ryb, alkoholizm i nikotynizm), podawanie egzogennych hormonów (HTZ, OC), choroby metaboliczne takie jak otyłość i cukrzyca oraz czynniki urbanizacyjne i socjoekonomiczne (Jakiel, 2013). Przypuszcza się, że wczesna pierwsza

miesiączka i późna menopauza mogą przyczynić się do rozwoju raka piersi (Kalinowski i wsp., 2017). Natomiast stosunkowo mało wiadomo na temat zależności rozwoju i przebiegu tego nowotworu od czynników neurohormonalnych w szczególności od działania amin biogennych.

I. Czynniki wzrostowe i profil hormonalny u kobiet z rakiem gruczołu piersiowego

W gruczole piersiowym tak jak w całym organizmie odbywa się potrójna regulacja hormonalna przez działanie autokrynne, parakrynne i endokrynne w powiązaniu z regulacją neurowegetatywną. O ile istnieją dane dotyczące wpływu poszczególnych czynników hormonalnych, szczególnie hormonów płciowych i prolaktyny, na gruczoł piersiowy, o tyle znacznie mniej jest informacji na temat zintegrowanego wpływu profilu hormonalnego kobiet na występowanie i przebieg tego nowotworu, w szczególności w powiązaniu z rolą czynników o działaniu miejscowym. Dlatego podjęto tę złożoną tematykę u chorych z rakiem gruczołu piersiowego. Jest to jedna z głównych koncepcji dorobku składającego się na osiągnięcie naukowe będące podstawą habilitacji, której wyniki i wnioski zostały przedstawione w osobnej monografii. W gruczole piersiowym w świetle badań szczególną rolę we wzroście, różnicowaniu i powstawaniu niezłośliwych i złośliwych zmian odgrywają czynniki wzrostowe (Stull i Wood, 2003; Filus i Zdrojewicz, 2014; Dzenelashvili i wsp., 2014; De Luca i wsp., 2017). Jednym z najbardziej znanych czynników wzrostu jest czynnik wzrostu naskórka (Epidermal Growth Factor, EGF). EGF jest produkowany w tkankach gruczołu piersiowego i odgrywa rolę w rozwoju gruczołu piersiowego. Również hormony steroidowe wpływają na proliferację nabłonka gruczołów piersiowych, częściowo przez sekrecję czynników wzrostowych (Rice i wsp., 2012).

Czynniki wzrostowe takie jak: naskórkowy, transformujący czy fibroblastyczny mogą stymulować wzrost komórek „pnia” (stem) w

gruczole piersiowym oraz ich różnicowanie w kierunku komórek mioepitelialnych i nabłonkowych. To one łącznie z insulinopodobnymi czynnikami wzrostowymi (insulin-like growth factors), produkowanymi głównie przez wątrobę już warunkach fizjologicznych, odpowiadają za rozwój gruczołów piersiowych i zachodzące w nich przemiany w ciągu całego życia kobiety. Insulina nasila działanie czynnika wzrostowego fibroblastów (FGF), czynnika wzrostu pochodzenia płytkowego (PDGF), czynnika wzrostu naskórka (EGF) pobudzających wzrost nowotworów.

Spośród czynników wzrostu szczególnie dużą rolę odgrywa naskórkowy czynnik wzrostu (Epidermal growth factor, EGF). Jest on jednym z najsilniejszych biologicznych stymulatorów wzrostu i różnicowania komórek. Czynnik ten stymuluje wzrost i różnicowanie wielu komórek o typie nabłonkowym zarówno *in vivo*, jak i *in vitro*. Nadmierna ekspresja receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) stwierdzana jest na powierzchni komórek wielu nowotworów. Wiąże się to z większym zaawansowaniem choroby w momencie rozpoznania oraz większą zdolnością komórek nowotworowych do inwazji. Stanowi także niekorzystny czynnik prognostyczny. Nadmierna ekspresja EGFR na komórkach nowotworowych jest zjawiskiem charakterystycznym m. in. dla raka gruczołu piersiowego (Dznelashivili i wsp., 2014).

Czynnik wzrostu transformujący β (TGF- β) jest jedną z wielu cytokin, które regulują angiogenezę. TGF- β stymuluje ekspresję VEGF, która wtedy bezpośrednio promuje angiogenezę. Badania wykazują, że TGF- β może przyspieszać progresję guza w estrogenoniezależnych rakach, ale hamować w rakach estrogenozależnych (Tan i wsp., 2009; Itoh i Itoh, 2012).

Chociaż poznano przynajmniej 20 czynników wzrostu z rodziny czynników wzrostu fibroblastów (FGFs), większość badań koncentruje się na działaniu FGF-1 i FGF-2. Wyniki badań wskazują na główną rolę tych związków zarówno w stymulacji wzrostu jak i potencjalizacji angiogenezy.

FGF-2 wydaje się być ważnym czynnikiem dla funkcji gruczołu piersiowego. FGF-2 jest znany ze swoich mitogennych i zwiększających ruchliwość komórek wpływów na komórki raka gruczołu piersiowego (De Luca i wsp., 2017).

Wysoki poziom FGFs zostali wykryty w surowicy pacjentów z rakiem piersi. W całym szeregu badań stwierdzono, że FGF-2 jest silnym mitogenem dla linii komórkowych raka piersi (Diskson i wsp., 2000; De Luca i wsp., 2017). FGFs indukuje progresję komórek w kierunku bardziej agresywnego i dającego przerzuty fenotypu. Biorąc pod uwagę powyższe dane uważa się, że FGF-2 odgrywa rolę, jako niekorzystny czynnik prognostyczny w raku gruczołu piersiowego (Tenhagen i wsp., 2012).

Czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego (PDGF) jest znanym stymulatorem podziałów komórkowych. PDGF jest ważnym czynnikiem, który reguluje migrację i proliferację komórek oraz bierze udział w angiogenezie. Jako czynnik mitogeny wywiera wpływ na komórki przez specyficzne powierzchniowe receptory. PDGF jest peptydowym czynnikiem wzrostu, którego sygnalizacja zachodzi na powierzchni komórki i stymuluje różne funkcje komórki łącznie z wzrostem, proliferacją i różnicowaniem (Yu i wsp., 2003).

Insulinopodobne czynniki wzrostu zwane są również somatomedinami. IGF-1 i IGF 2 są zasadniczymi przedstawicielami peptydowych czynników wzrostu. Funkcje IGF-1 i IGF-2 obejmują zarówno efekty miejscowe jak i krążeniowe (Stull i Wood, 2003). Minimalny poziom IGFs w krążeniu wydaje się niezbędny do normalnego wzrostu.

Komórki nabłonka gruczołu piersiowego zostały zidentyfikowane, jako zdolne zarówno do produkcji, jak i odpowiedzi na insulinopodobne czynniki wzrostu. GH jest jednym z hormonów wyraźnie związanych z regulacją IGF-1 w gruczole piersiowym. GH jest najważniejszym stymulatorem sekrecji IGF-1. Pobudza także wytwarzanie IGF-BP3.

Hormon wzrostu pobudza syntezę i wydzielanie IGF-1 przez wątrobę oraz lokalnie przez przysadkę (Fikus, Zdrojewicz, 2014). Stymulacja wytworzonego IGF-1 w wątrobie i chondrocytach pośrednio przyczynia się do wzrostowego działania GH. GH jest głównym czynnikiem indukującym krążący IGF-1 i jest jednym z hormonów przysadki, który „pośredniczy” we wzroście gruczołu piersiowego. GH indukuje zarówno wzrost przewodów, jak i pęcherzyków. IGF-1 nie tylko nasila procesy proliferacyjne komórek, ale może być czynnikiem nasilającym angiogenezę i progresję nowotworu (Stull i Wood, 2003).

Estrogeny i czynniki wzrostu insulinopodobne działają jako mitogeny proliferacji komórek w normalnej tkance gruczołu piersiowego, jak również w rakach gruczołu piersiowego. Oba hormony odgrywają rolę w rozwoju raka gruczołu piersiowego (Hamelers i Steenbergh, 2003). W badaniach „*in vitro*” stwierdzono, że aktywują liczne drogi sygnałowe (signaling pathways) prowadzące do proliferacji linii komórkowych raka gruczołu piersiowego. Insulinopodobne czynniki wzrostowe są peptydami mitogennymi i anty-apoptotycznymi (Pollak, 1998). Czynniki wzrostowe mogą modulować efekty chemioterapii wpływając na odpowiedź komórek raka piersi, pozwalając na możliwą modyfikację zastosowanej chemioterapii. Od dawna podejrzewano, że linie komórek nowotworowych mogą rozwijać się pod stymulacyjnym wpływem hormonu wzrostu i insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (IGF-1). W komórkach nabłonkowych gruczołów piersiowych stwierdzono obecność receptorów dla GH i IGF-1 (Pollak, 1998).

Gruczoł piersiowy należy do narządów podlegających różnym wpływom hormonalnym. Jest narządem docelowym dla: estrogenów, progesteronu, androgenów, glikokortykoidów, prolaktyny, hormonu wzrostu, gonadotropin, hormonu tyreotropowego i hormonów tarczycy. Spośród czynników hormonalnych największy wpływ na gruczoł piersiowy wywierają estrogeny, progesteron i prolaktyna (Rinaldi i wsp., 2006).

Stężenie estrogenów, progesteronu i prolaktyny w surowicy bezpośrednio i pośrednio wpływa na funkcję gruczołu piersiowego. Aktywne receptory estrogenowe i progesteronowe warunkują transkrypcję genów dla wielu czynników wzrostu i ich receptorów (Renoir, 2012). Odkrycie receptorów estrogenowych i progesteronowych rzuciło nowe światło na biologię raka gruczołu piersiowego (Dahmoun i wsp., 2003; Hamelers i Steenbergh, 2003).

Estrogeny odgrywają główną rolę w kontroli hormonalnej gruczołu piersiowego. Są one odpowiedzialne za rozwój systemu przewodów w obrębie płatów piersi, przy czym za rozwój tkanki łącznej tworzącej płaty odpowiedzialny jest progesteron. Najczęstszą postacią raka gruczołu piersiowego jest postać przewodowa, która dotyczy 85 – 90% wszystkich przypadków tego raka.

W zmianach nowotworowych gruczołu piersiowego często występuje niedobór progesteronu. Już w premenopauzie obserwujemy niewydolność ciała żółtego, a w późniejszym okresie stopniowy, prawie całkowity jego brak, co wiąże się ze znacznym spadkiem stężenia progesteronu, czego wynikiem są zaburzenia cyklu miesięczkowego o charakterze częstych lub przedłużonych krwawień miesięczkowych. W tym okresie życia kobiety w gruczole piersiowym dominują objawy hiperestrogenizmu – bolesność, obrzęk i stwardnienie ze zmianami włóknisto - torbielowatymi, oraz często cykle bezowulacyjne. Efekty oddziaływania progesteronu na gruczoł piersiowy są związane ze zwiększeniem aktywności mitotycznej w nabłonku przewodów, zwiększeniem rozmiarów zrazika gruczołowego oraz obrzękiem zrębu (Clevenger i wsp., 2003).

W związku z powyższymi mechanizmami działania progesteronu, przy jego niedoborze będziemy mieli do czynienia ze względnym zwiększeniem aktywności estrogenowej ustroju. W raku gruczołu piersiowego ilość estradiolu niezwiązanego była znamienne podwyższona. Sądzi się, że niezwiązany estradiol jest frakcją biologicznie czynną (Clevenger i wsp., 2003).

Prolaktyna (PRL) jest ważnym czynnikiem hormonalnym, mającym istotne znaczenie w rozwoju raka gruczołu piersiowego. PRL wydzielana w dużych ilościach doprowadza do zwiększenia liczby receptorów E_2 w gruczole piersiowym, powodując zwiększenie jego wrażliwości na estrogeny. PRL może hamować biosyntezę i osłabiać działanie progesteronu oraz dodatkowo powodować zwiększone wytwarzanie androstendionu w nadnerczach oraz jego przemianę w estron.

U ponad 2/3 kobiet z rakiem gruczołu piersiowego ekspresja receptora prolaktyny była podwyższona, co mogłoby sugerować potencjalną rolę prolaktyny w patogenezie raka gruczołu piersiowego (Gill i wsp., 2001). Są dowody eksperymentalne, że podawanie prolaktyny powoduje rozwój nowotworów u myszy (Clevenger i wsp., 2003).

Przedstawione dane wskazują na istotną rolę hormonów płciowych i prolaktyny w powstawaniu raka gruczołu piersiowego. Obniżenie stężenia prolaktyny ułatwia przywrócenie prawidłowego wydzielania progesteronu i równowagi między estrogenami a progesteronem.

II. Rola terapii estradiolem, progesteronem, metforminą, bromokryptyną, melatoniną i lekami antyserotoninergicznymi w leczeniu przedinwazyjnego raka endometrium u kobiet z zespołem policystycznych jajników.

Jak wspomniano na wstępie rak endometrium występuje nie tylko w okresie okołomenopauzalnym, ale równie obserwuje się tendencję wzrostową występowania tego nowotworu w młodszych grupach wiekowych. Blisko 3% przypadków dotyczy kobiet przed menopauzą (Olejek i wsp., 2012). Do chwili obecnej nie ma zgodności na temat postępowania w stopniu I A raka endometrium, w przypadku stopnia pierwszego złośliwości EEC (A1G₁). Tym niemniej w ostatnich latach zaczyna pojawiać się trend, że u kobiet młodych w szczególności pragnących zachować płodność jest możliwe leczenie oszczędzające, zachowawcze (Sobczuk i Sobczuk, 2017). Wyrazem takiego poglądu są

najnowsze zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej opublikowane w 2017 roku (Sznurkowski i wsp., 2017). a stwierdzające, cytując: „Leczenie oszczędzające płodność jest możliwe wyłącznie u chorych, u których rozpoznano wewnątrznałonkową neoplazję endometrium (endometrial intraepithelial neoplasia, EIN) lub dobrze zróżnicowanego raka endometrioidalnego (adenocarcinoma endometroides G1), gdy w rezonansie magnetycznym miednicy lub eksperckim przezpochwowym USG całkowicie wykluczono naciekanie mięśniówki macicy. Takie pacjentki można poddać 6-miesięcznej terapii hormonalnej (octanem medroksyprogesteronu – MPA, z zastosowaniem wkładki domaciczej uwalniającej lewonorgestrel – levonorgestrel intrauterine device, LNG-IUD), po której konieczna jest ponowna weryfikacja histopatologiczna skuteczności leczenia”.

Do chwili obecnej ukazało się 45 prac na temat leczenia progestagenami raka endometrium ograniczonego do śluzówki macicy to jest w stopniu IA zgodnie z klasyfikacją FIGO. W badaniach tych jednak nie wyodrębniono grupy kobiet z zespołem policystycznych jajników. Dane dotyczące leczenia rozrostu endometrium i raka gruczołowego endometrium w stopniu I zaawansowania klinicznego u kobiet, które chcą sobie zachowania płodności są bardzo ograniczone. (Basta i wsp., 2015; Gunderson i wsp., 2012).

Grupą kobiet, u których częściej występuje rak endometrium niż w przeciętnej populacji kobiet zdrowych są kobiety z zespołem policystycznych jajników (PCOS). Aktualnie PCOS jest najczęstszym zaburzeniem hormonalnym spotykanym u kobiet w wieku rozrodczym. Stosując popularne tzw. Kryteria Rotterdamskie, PCOS rozpoznaje się u 15% populacji. Zespół ten obejmuje szerokie spektrum objawów związanych z zaburzeniami jajników. Biorąc pod uwagę mnogość objawów obserwowanych w PCOS oraz brak jednoznacznych kryteriów diagnostycznych, należy przyjąć, że czynników wywołujących omawianą endokrynopatię jest więcej niż jeden. Zespół policystycznych

jajników (PCOS) jest złożonym zaburzeniem endokrynologicznym, którego najbardziej charakterystycznym elementem jest dysfunkcja jajników, a w efekcie zaburzenia miesiączkowania, niepłodność, androgenizacja z nadmiernym owłosieniem ciała oraz bardzo często otyłość. Statystyki podają, że dotyczy on 10-15% kobiet w wieku rozrodczym. Zespół policystycznych jajników jest przyczyną ponad 70% niepłodności i braku owulacji oraz 85% wczesnych poronień (Lenert – Lipińska i wsp., 2014).

Do tej pory patomechanizm PCOS nie został ostatecznie wyjaśniony. Zaburzenie regulacji nieprawidłowego metabolizmu androgenów pozostaje w ścisłej zależności ze zwiększonym stężeniem hormonu luteinizującego (luteinizing hormone – LH) i hiperinsulinemią. Panuje przekonanie, że duże stężenie insuliny może wpływać na jajniki jak i na gonadotropiny, powodując hiperandrogenizm (Burghen i wsp., 1980). Gonady kobiet z PCOS, poza testosteronem, produkują także w dużych ilościach jego prekursor – androstendion. Czynnościowy hiperandrogenizm w PCOS nie jest więc jedynie pochodzenia jajnikowego. Istotną rolę w powstawaniu hiperandrogenizmu obserwowanego w PCOS odgrywają insulinooporność i towarzysząca hiperinsulinemia. Zwiększone stężenie LH jest wynikiem wzrostu częstości pulsów tego hormonu, prowadzącego do nadczynności komórek śródmiaższowych oraz komórek tekalnych w jajnikach (Brower i wsp., 2013). W konsekwencji powyższych dysregulacji PCOS charakteryzuje się nieprawidłowo przebiegającym procesem folikulogenezy. Konsekwencją braku owulacji u kobiet z PCOS jest brak przeciwnego do estrogenów działania progesteronu (Szymańska B. i wsp., 2006). Prowadzi to do przewlekłego hiperestrogenizmu, który jest nasilany przez przemiany dużych ilości krążącego androstendionu do estronu i estradiolu. Skutkiem zaburzenia proporcji steroidów płciowych są krwawienia czynnościowe o nieprawidłowym rytmie i obfитоści (Giudice, 2006).

W ostatnich dziesięciu latach znaleziono naukowe dowody, że endokrynologiczne i metaboliczne odchylenia od normy u kobiet z PCOS

mogą w kompleksowy sposób wpływać na endometrium przyczyniając się do niepłodności i zaburzeń w strukturze endometrium u tych kobiet (Lenert – Lipińska i wsp., 2014). U kobiet z PCOS w endometrium stwierdza się nadmierną ekspresję receptorów androgenowych i innych receptorów z nimi powiązanych. W dodatku, odpowiadające na działanie estrogenów, progesteronu i androgenów endometrium jest także celem działania insuliny, której receptor jest cyklicznie regulowany w prawidłowym cyklu owulacyjnym. W badaniach „In vitro” insulina hamuje prawidłowy proces różnicowania podścieliska endometrium (decydualizacji). Ponadto insulinopodobne czynniki wzrostu i wiążące je białka są regulowane w samych komórkach i działają na składniki komórkowe endometrium. Hyperinsulinemia reguluje w dół (downregulates) wątrobową IGFBP-1, prowadząc do wzrostu w krążeniu poziomu wolnego IGF-1 (Giudice, 2006). U perimenopauzalnych kobiet z PCOS na pierwszy plan wysuwają się zaburzenia metaboliczne, przede wszystkim w postaci zwiększonego ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 oraz chorób sercowo – naczyniowych (cardiovascular disease – CVD). U kobiet z PCOS występuje zwiększone ryzyko rozwoju CVD z powodu otyłości brzusznej, insulinooporności i nadmiaru androgenów (Stachowiak i wsp., 2013).

Estrogeny oddziałują na komórki poprzez receptory estrogenowe ER α i ER β . W macicy obecne są oba typy receptorów, natomiast w samym endometrium zachodzi głównie ekspresja receptora ER α . Badania na modelu mysim sugerują, że receptor estrogenowy β jest modulatorem ER α , blokuje jego aktywność i w konsekwencji nadmierne rozmnażanie się komórek (Weihua i wsp., 2000). Zaburzenie równowagi między ekspresją receptora ER α i ER β może więc stanowić kluczowy etap w estrogenozależnej karcinogenezie raka endometrium.

Całkowity brak złuszczenia endometrium przy ciągłym proliferacyjnym działaniu estrogenów stwarza zagrożenie rozrostem błony śluzowej macicy (Sobczuk i wsp., 2005). Otyłość i hiperinsulinemia są

czynnikami ryzyka raka endometrium (Haoula i wsp., 2012). Należy podkreślić, że eksperci ESHRE/ASRM stwierdzili, że istnieją dane potwierdzające zwiększone 2,7 razy ryzyko wystąpienia raka endometrium u kobiet z PCOS. Powyższa zależność została potwierdzona w pracach autorów szwedzkich (Holm i wsp., 2012). i australijskich (Fearnley i wsp., 2010).

Biorąc powyższe pod uwagę w oparciu o potwierdzone klinicznie wyniki badań doświadczalnych i klinicznych przeprowadzono skojarzone leczenie zachowawcze u młodych kobiet z zespołem policystycznych jajników u których rozpoznano raka endometrium I^oA₁.

Skojarzone leczenie zachowawcze obejmowało:

1. zastosowanie leczenia hormonalnego mikronizowanym estradiolem przezskórnie (Estraderm MX) i mikronizowanym progesteronem (Luteina) dopochwowo;
2. zastosowanie leku przeciwcukrzycowego - metforminy (Metformax 850);
3. zastosowanie leku antydopaminergicznego - bromokryptyny (Bromergon, Sandoz 2,5 mg);
4. zastosowanie leku antyoksydacyjnego – melatoniny.
5. zastosowanie preparatu antyserotoninergicznego – metylsergide maleate (Deseril. 1mg, Novarits AG).

Po omówieniu wyników wykonanych badań oraz przedstawieniu możliwości terapeutycznych wspólnie z każdą z pacjentek zdecydowano o podjęciu próby leczenia zachowawczego pod kontrolą wyłyżeczkowania jamy macicy i/lub hysteroskopii.

W leczeniu skojarzonym zastosowano hormonalną terapię mikronizowanym estradiolem przezskórnie oraz mikronizowanym progesteronem dopochwowo w sposób naśladujący naturalny cykl miesięczkowy. Estradiol zwiększa wrażliwość endometrium na stosowany w kolejnym etapie progesteron. Progestageny w komórkach

nowotworowych hamują syntezę DNA i RNA, wpływają na dojrzewanie endometrium i podejmowanie przez nie czynności wydzielniczej (Dahmoun i wsp., 2003). Progesteron wykazuje więc funkcjonalny antagonizm w stosunku do estrogenów. Efektem antyestrogennego działania progesteronu jest zmniejszanie liczby receptorów E_{α} i E_{β} . Poza tym progesteron hamuje wzmożoną konwersję 17β - estradiolu do estronu, którego zbyt wysokie stężenie może być czynnikiem ryzyka rozwoju raka endometrium (Schindler, 2009). Odpowiedni stosunek stężenia progesteronu do stężenia estrogenów chroni przed rozwojem raka błony śluzowej trzonu macicy. Natomiast zbyt niski poziom progesteronu w porównaniu z poziomem estrogenów znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia raka (Biela i Pacholska-Bogalska, 2012; Eliassen i wsp., 2006). Dodanie progestagenów w hormonalnej terapii zastępczej działa protekcyjnie na endometrium przeciw rozrostowi endometrium, który jest prekursorem raka. Progesteron działa na komórki endometrium poprzez receptory progesteronowe (PR). Ich ekspresja pozostaje pod kontrolą estrogenów i progesteronu. Estrogeny indukują syntezę PR, natomiast progesteron hamuje ją. Powyższe stwierdzenia stanowią teoretyczną podstawę do zastosowania sekwencyjnej hormonalnej terapii zastępczej w leczeniu wczesnych postaci raka endometrium.

W założeniach teoretycznych i praktycznych na temat działania przeciwnowotworowego metforminy w raku endometrium oparto się na najnowszych pracach naukowych poświęconych temu zagadnieniu. Metformina jest silnym inhibitorem proliferacji komórek raka endometrium (Cantrell i wsp., 2010). Zastosowanie metforminy w leczeniu raka endometrium stanowi w skojarzeniu z tradycyjnymi metodami nowatorską strategię leczenia (Cantrell i wsp., 2010; Milewicz i wsp., 2013). Środki mogące poprawić oporność na insulinę mogą odgrywać rolę w zmniejszeniu ryzyka raka endometrium u kobiet z PCOS. Zostało w sposób bezsporny wykazane, że metformina prowadzi do cofania się zmian rozrostowych endometrium. Metformina może zapobiegać rakowi

endometrium w przebiegu zespołu policystycznych jajników (PCOS) (Milewicz i wsp., 2013; Shafiee i wsp., 2014). Przeciwcukrzycowe dawki metforminy zmniejszają proliferację markerów nowotworowych u pacjentek z rakiem endometrium (Laskov i wsp., 2014). Działanie metforminy jest bardzo złożone i obejmuje wiele dróg metabolicznych (Milewicz i wsp., 2013; Gadfducci i wsp., 2016). Metformina zmniejsza sygnalizację na drodze metabolicznej insulina/IGF – 1. Tą drogą zmniejsza działanie IGF – 1, który jest jednym z głównych czynników mitogennych. Metformina hamuje proliferację komórek raka endometrium i migrację tych komórek w sposób zależny i niezależny od białka p53 (Sardstein i wsp., 2013). Pomiar biologicznego wpływu leczenia metforminą w raku endometrium wykazał, istotne działanie metforminy na index proliferacji Ki-67 (Ki-67 proliferative index). Ten indeks był 17,2% niższy w następstwie krótkoterminowego leczenia (przeciętnie 20 dni) metforminą (Sivalingam i wsp., 2016; Bliss i wsp., 2017). Ponadto metformina zwiększa ekspresję receptorów progesteronowych przez hamowanie drogi mTOR (mammalian target of rapamycin) w komórkach endometrium (Xie i wsp., 2011). Metformina hamuje zależną od mTOR drogę metaboliczną. Metformina jako inhibitor kinazy, mTOR może być czynnikiem supresji guza (Green i wsp., 2010; Milewicz i wsp., 2013; Rabbie i wsp., 2012).

Stwierdzono, że zasadniczy mechanizm działania metforminy obejmuje zaktywowaną przez AMP serynowo – treoninową kinazę. Ten typ białka odgrywa kluczową rolę w regulacji metabolizmu komórkowego zarówno komórek prawidłowych jak i nowotworowych (Sivalingam i wsp., 2016) (Gadducci i wsp., 2016). Następuje „reset” w metabolicznych drogach od procesów anabolicznych do procesów katabolicznych. Taki jest mechanizm hamowania przez metforminę syntezy białek, proliferacji i wzrostu komórek (Schrauwen i wsp., 2015).

Powyższe dane biochemiczne znajdują swoje odzwierciedlenie w klinicznym efekcie działania metforminy (Pawłowska i Markowska, 2012). Istnieją również badania dowodzące, że metformina przeciwdziała

tworzeniu się przerzutów, zmniejsza unaczynienie guza oraz poprawia skuteczność działania leków przeciwnowotworowych (Hadad i wsp., 2008; Rabbie i wsp., 2012; Cui i wsp., 2003; Lee i wsp., 2011).

Zastosowanie metforminy z suplementacją progesteronem w leczeniu raka gruczołu piersiowego i raka endometrium daje lepszą odpowiedź na leczenie (Cui i wsp., 2003; Cantrell i wsp., 2010). Na terapię hormonalną odpowiadają kobiety z rakiem endometrium posiadającym receptory progesteronowe (Creasman i wsp., 1980). Niewłaściwa sekrecja hormonów jajnikowych w PCOS może spowodować brak równowagi między estradiolem i progesteronem, który może być odpowiedzialny za rozwój rozrostu endometrium i raka endometrium. Progesteron działając komplementarnie hamuje aktywność estrogenów i zapobiega wydzielaniu i działaniu prolaktyny w gruczole piersiowym i endometrium (Schon i wsp., 1994).

Wysoka częstość niepłodności, nieregularnego miesiączkowania, rozrostu endometrium, otyłości i zespołu PCOS u kobiet w wieku poniżej 45 i młodszych wskazuje na istnienie związku między rakiem endometrium i estrogenami (Gao i wsp., 2004). Nadmierna aktywność estrogenowa spowodowana przez brak modulującego działania progesteronu może być zwiększona przez prolaktynę (Schon i wsp., 1994). Ocenia się, że hyperprolaktynemia w większości przypadków dotyczy kobiet w wieku 25 – 34 lat. Udowodniono, że kobiety z nocną hyperprolaktynemią częściej wykazują niewydolność ciała żółtego i obniżony poziom estradiolu produkowanego przez komórki ziarniste.

W badaniach *in vitro* wykazano, że prolaktyna działając na komórki ziarniste powoduje zahamowanie produkcji estradiolu (Pałubska i wsp., 2017). Głównym regulatorem, który hamuje PRL jest dopamina, która jest wydzielana przez neurony podwzgórza i działa przez receptory D₂ zlokalizowane w przysadce. Dopamina hamuje syntezę i wydzielanie PRL. Stąd uzasadnione jest zastosowanie bromokryptyny, która jest

specyficznym inhibitorem wydzielania prolaktyny i agonistą receptorów dopaminowych. Bromokryptyna reguluje wydzielanie prolaktyny i pośrednio normalizuje oś podwzgórze – przysadka – gonady (Cypryk i wsp., 2006; Sobsyl i wsp., 2011; Szkodziak i wsp., 2013, Tkaczuk – Włach i wsp., 2013).

Hormonem o szczególnym znaczeniu, któremu się poświęca coraz więcej uwagi jest melatonina. Melatonina pobudza układ immunologiczny, reguluje utrzymaniu samokontroli i zdolności układu immunologicznego do rozpoznawania i reagowania przeciwko jakimukolwiek szkodliwemu czynnikowi endo- czy egzogennemu. Melatonina zwiększa zdolność organizmu do wyszukiwania i niszczenia komórek nowotworowych. Melatonina pomaga w profilaktyce i leczeniu niektórych typów nowotworów m.in. piersi, prostaty, endometrium (Boguszewska i Pasternak, 2004). Melatonina wykazuje szczególną zdolność do eliminowania z organizmu wolnych rodników, które jak wiadomo są pierwotną przyczyną uszkodzeń komórek, wiodących do przemiany normalnych komórek w komórki nowotworowe (Viswanathan i Schernhammer, 2009).

Melatonina przez aktywację swoich receptorów MT₁ prowadzi do supresji rozwoju i wzrostu raka gruczołu piersiowego. Melatonina działa przez regulację czynników wzrostu, regulację ekspresji genów, regulację genów rytmu dobowego (clock genes), zahamowanie inwazji komórek nowotworowych do przerzutów nowotworowych (Hill i wsp., 2009). Badania doświadczalne sugerują, że przeciwnowotworowe działanie melatoniny występuje przez różne mechanizmy, obejmujące działanie antyoksydacyjne, antymitotyczne, jak również jej zdolność do modulowania układu immunologicznego i „zmiatania” wolnych rodników. Melatonina wykazuje interakcje z błonowymi i jądrowymi receptorami i może być związana z regulacją wzrostu guza. Szczególne kliniczne znaczenie ma jej związek z ryzykiem raka gruczołu piersiowego. Melatonina może blokować estrogenowy receptor ERα oraz wpływać na

enzym aromatazę. Wyniki badań wskazują, że kobiety z rakiem endometrium mają obniżony poziom melatoniny. Istnieje istotna korelacja między niedoborem melatoniny a częstością występowania raka endometrium (Grin, 2005). Jak wykazały badania, melatonina stosowana w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi przejawia działanie synergistyczne, wzmacnia ich działanie i redukuje skutki uboczne wywołane przez chemioterapię (Viswanathan i Schernhammer, 2009).

Przeprowadzone analizy wykazują, że serotonina jest miejscowym regulatorem homeostazy nabłonka w gruczole piersiowym i innych narządach (Bobro i wsp. 1976; Hallett i wsp. 2016; Horseman i Collier, 2014). Serotonina jest aktywnie pobierana z płytek krwi i komórek plazmatycznych, komórki te są jej rezerwuarem. Serotonina reguluje funkcje gruczołu piersiowego jako miejscowy regulator nabłonka na drodze autokrynnie – parakrynnie (Pai i Horseman, 2011).

W prawidłowym gruczole piersiowym serotonina jest miejscowym regulatorem homeostazy nabłonka przewodów gruczołu piersiowego podczas zmian związanych z ciążą, laktacją i involucją (Horseman i Collier, 2014). Są stwierdzane istotne korelacje między receptorami serotoninowymi a estrogenowym receptorem alfa i receptorem progesteronowym (Sarrouike i wsp., 2015). Ponadto serotonina jest czynnikiem mitotycznym komórek prawidłowych i nowotworowych (Hallett i wsp., 2016).

III. Zmiany hormonalne w okresie około menopauzalnym

W okresie około menopauzalnym testy hormonalne wykazują względny hyperestrogenizm z cyklami anowulacyjnymi. Jednym z zasadniczych problemów klinicznych, dotyczących kobiet w okresie około- i menopauzalnym są zmiany rozrostowe endometrium (Szymańska i wsp., 2006). Średni wiek kobiet z rozrostem endometrium wynosi 52 lata, a z rakiem endometrium 61 lat (Otrębowska i Sajdak, 2000). Hyperprolaktynemia u kobiet w okresie przekwitania zmniejsza częstość

pulsacji GhRH i przedowulacyjny szczyt LH, jak również zmniejsza poziom estradiolu. W stanach hyperprolaktynemii jest zaburzone pozytywne sprzężenie zwrotne między estrogenami i gonadotropinami (Sobstyl i wsp., 2011). U kobiet z PCOS powyżej 30 roku życia zespół metaboliczny występuje w 53%. Insulinooporność jest stanem metabolicznym, który uważa się za kluczowe zaburzenie związane z zespołem metabolicznym (Cypriak, 2006). PCOS jest częstą endokrynopatią dotyczącą 10% kobiet w wieku reprodukcyjnym. Zespół ten jest przyczyną rozwoju nasilającego się w okresie przekwitania zespołu metabolicznego (Sobstyl i wsp., 2011). Otyłość głównie brzuszna wpływa znacząco na stopień insulinooporności. Insulina może pobudzać komórki tekalne do wytwarzania testosteronu, a co za tym idzie jej nadmiar może powodować hyperandrogenemię. Mechanizm ten wyjaśnia występowanie insulinozależnego hyperandrogenizmu (Szkodziak i wsp., 2013; Tkaczuk – Włach i wsp., 2013). Reasumując w okresie okołomenopauzalnym stwierdza się wzrost poziomu FSH i LH, prolaktyny, serotoniny, jak również obniżenie poziomu dopaminy i progesteronu. Szczególnie ważnym zagadnieniem jest wpływ warunków środowiskowych i społecznych na obraz kliniczny i profil neurohormonalny kobiet zamieszkałych, na wsiach i w miastach, w powiązaniu z przebiegiem okresu okołomenopauzalnego (Biela, Pachoska – Bogalska, 2017).

IV. Stężenie serotoniny u kobiet z zespołem policystycznych jajników z rakiem przewodowym gruczołu piersiowego.

Serotonina jest jedną z monoamin, której znaczenie jest naukowo badane w diagnostyce i progresji raka gruczołu piersiowego. Serotonina wykazuje stymulujący wpływ na wiele typów nowotworów. Zastosowanie inhibitorów serotoniny może stanowić właściwą strategię przeciwnowotworową. Niektóre badania sugerują, że środki antyserotoninowe (fluoxetin) mogą wykazywać działanie

przeciwnowotworowe i powinny mieć zastosowanie w leczeniu raka gruczołu piersiowego (Hallett i wsp., 2016; Zhou i wsp., 2012). Liczne dane wskazują na bezpośredni udział serotoniny w rozwoju raka gruczołu piersiowego (Fröle i wsp., 2014; Sarrouike i wsp., 2015; Gwynne i wsp., 2017). W raku gruczołu piersiowego zaburzona jest regulacja systemu homeostazy nabłonka gruczołu. Serotonina działa jako czynnik wzrostu na wiele typów komórek nowotworowych. Jednakże wpływ serotoniny jest ciągle niejasny, gdyż zostały opisane wpływy przeciwstawne. Wpływ ten zależy od rodzaju komórek nowotworowych i stężenia serotoniny (Kapoor, 2012). Wzrost biosyntezy serotoniny z towarzyszącymi licznymi zmianami w ekspresji receptorów 5-HT i dróg sygnalizacji sprzyja złośliwej progresji nowotworu gruczołu piersiowego (np. przez stymulację proliferacji, dłuższe przeżycie komórek). Z komórek pnia (stem cells) wywodzi się populacja określana jako komórki inicjujące guz piersi (BTIC, breast tumor initiating cells). Komórki te podtrzymują wzrost guza, powstawanie przerzutów i oporność na chemioterapię. Zastosowanie antagonistów serotoniny jest ukierunkowane na komórki inicjujące guz piersi, będące w licznych liniach komórkowych raka gruczołu piersiowego (Pai i wsp., 2009). Wyniki badań sugerują, że połączenie antagonistów serotoniny z cytostatykami może być właściwym sposobem leczenia. Takie postępowanie pozwala zmniejszyć guz piersi (Gwynne i wsp., 2017). Ponadto serotonina wywiera kompleksowe działanie na naczynia krwionośne zależne od jej interakcji z wieloma receptorami (Horseman i Collier, 2014). Serotonina i agoniści receptora serotoninowego wywierają działanie naczynioskurczowe i tą drogą mogą interferować ze wzrostem guza. Serotonina wykazuje działanie stymulujące wzrost w agresywnych rakach, najczęściej przez receptory 5-HT₁ i 5-HT₂. Ponadto progresji niektórych nowotworów towarzyszy dysregulacja ekspresji receptorów serotoninowych (Fröbe i wsp., 2014; Pai i wsp., 2009).

Omówienie wyników stanowiących podstawę habilitacji

M.1. Czynniki wzrostowe i profil hormonalny u kobiet z rakiem przewodowym gruczołu piersiowego.

W monografii pt. ***Czynniki wzrostowe i profil hormonalny u kobiet z rakiem przewodowym gruczołu piersiowego (recenzowanej i wydanej przez Szczecińskie Towarzystwo Naukowe)*** oceniono stężenie czynników wzrostowych oraz hormonów w surowicy krwi u kobiet z rakiem przewodowym gruczołu piersiowego w porównaniu do kobiet zdrowych.

Oceniano stężenie następujących czynników wzrostowych:

1. Czynn timer wzrostu naskórka (EGF).
2. Czynn timer wzrostu transformujący typu beta (TGF- β).
3. Czynn timer wzrostu fibroblastów typu 2 (FGF-2).
4. Czynn timer wzrostu pochodzenia płytkowego (PDGF).
5. Czynn timer wzrostu insulinopodobny typu 1 (IGF-1).

Oceniano stężenie następujących hormonów w surowicy krwi:

1. FSH i LH;
2. GH;
3. Estrogeny: estron i estradiol
4. Progesteron
5. Prolaktyna

Oceny badań klinicznych i histopatologicznych dokonano w zależności od wielkości guza nowotworowego, stopnia złośliwości histologicznej, inwazyjności stanu regionalnych węzłów chłonnych i obecności receptorów estrogenowych w rakach przewodowych gruczołu piersiowego.

Tabela 1. Średnie arytmetyczne ($\bar{x}$) i odchylenia standardowe (SD) stężenia czynników wzrostowych w surowicy krwi u kobiet z rakiem przewodowym gruczołu piersiowego (n = 65) oraz w grupie kontrolnej (n = 60)

Grupa n	EGF [pg/ml]	TGF beta [pg/ml]	FGF-2 [pg/ml]	PDGF [pg/ml]	IGF-1 [μg/l]
I					
$\bar{x}$	528,0	203,8	0,78	17034	148,1
SD	218,3	137,0	0,54	1901	35,5
II					
$\bar{x}$	752,4	316,1	1,11	21264	244,1
SD	441,1*	285,2*	1,05	2867***	46,1***

Istotność statystyczna wg testu U Manna - Whitneya

I – grupa kontrolna (n = 60); II – grupa badana (n = 65);

p – poziom istotności: * - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001;

Tabela 1. przedstawia średnie arytmetyczne ($\bar{x}$) i odchylenia standardowe (SD) stężenia czynników wzrostowych w surowicy krwi u kobiet z rakiem przewodowym gruczołu piersiowego (n=65) oraz w grupie kontrolnej (n=60). Jak wynika z danych zamieszczonych w tej tabeli, u kobiet z rakiem przewodowym gruczołu piersiowego stwierdza się istotny statystycznie wzrost stężenia EGF (p<0,05), PDGF (p<0,001) oraz IGF-1 (p<0,001) i obniżenie stężenia TGF-beta (p<0,05) w porównaniu do kobiet zdrowych. Natomiast stężenie FGF nie uległo zmianom.

Tabela 2. Średnie arytmetyczne ($\bar{x}$) i odchylenia standardowe (SD) stężeń gonadotropin, hormonu wzrostu, estrogenów, progesteronu, wolnego testosteronu i prolaktyny w surowicy krwi u kobiet z rakiem przewodowym gruczołu piersiowego (n = 65) II, oraz w grupie kontrolnej (n = 60) I.

Grupa	FSH [U/L]	LH [U/L]	GH [μmU/mL]	E1 [pg/ml]	E2 [pg/ml]
I (n = 60)					
$\bar{x}$	39,0	20,1	1,27	54,9	93,4
SD	34,1	12,3	0,63	29,7	50,0
II (n = 65)					
$\bar{x}$	34,8	19,5	3,17	73,8	116,9
SD	32,4	13,5	1,35***	37,2**	74,9*
Grupa	P [ng/ml]	T _F [pg/ml]	PRL - I [ng/ml]	PRL - II [ng/ml]	% PRL I/II
I (n = 60)					
$\bar{x}$	7,19	1,63	16,2	137,3	757
SD	7,05	0,46	4,1	82,9	515
II (n = 65)					
$\bar{x}$	1,69	1,73	25,3	288,7	1615
SD	3,12***	0.80	31,9***	176,5***	1126***

Grupy porównywane: I i II;

Istotność statystyczna wg U Manna - Whitneya

n – liczebność grupy;

p – poziom istotności; * - p < 0,05; * * - p < 0,01; ; *** - p < 0,001;

PEL = [P(pg/mL) / E2(pg/mL)] x 0,01 ; wskaźnik progesteronowi – estrogenowy;

Tabela 2. przedstawia średnie arytmetyczne ($\bar{x}$) i odchylenia standardowe (SD) stężeń gonadotropin, hormonu wzrostu, estrogenów, progesteronu, wolnego testosteronu i prolaktyny w surowicy krwi u kobiet z rakiem przewodowym gruczołu piersiowego (n=65) oraz w grupie kontrolnej (n=60). Jak wynika z danych zamieszczonych w tej tabeli w

surowicy krwi kobiet z rakiem przewodowym gruczołu piersiowego stężenia GH ($p < 0,001$) i PRL I ($p < 0,001$), PRL II ($p < 0,001$) oraz procent wyrzutu PRL po teście z metoklopramidem ($p < 0,001$) uległy statystycznie znaczącemu wzrostowi w porównaniu do kobiet zdrowych. Stwierdzono istotny statystycznie wzrost stężeń E1 ($p < 0,01$), E2 ($p < 0,05$), oraz obniżenie stężenia progesteronu ($p < 0,001$). Nie stwierdzono różnic w zakresie stężenia gonadotropin i wolnego testosteronu.

Wraz ze stopniem różnicowania histopatologicznego stwierdza się istotny wzrost stężenia w surowicy krwi EGF ($p < 0,05$), IGF-1 ($p < 0,001$) oraz obniżenie stężenia TGF-beta ($p < 0,01$).

Stwierdza się bardzo istotny wzrost EGF ($p < 0,01$); IGF-1 ($p < 0,05$) i obniżenie TGF – beta ($p < 0,01$) przy średnicy zmiany 1 – 2 cm i powyżej 2 cm, w porównaniu do zmiany o średnicy do 1 cm.

Wraz ze wzrostem liczby zajętych węzłów chłonnych stwierdza się istotny statystycznie wzrost EGF ($p < 0,05$) i IGF-1 ($p < 0,01$) oraz obniżenie stężenia TGF beta w surowicy krwi ($p < 0,01$).

Stwierdzono bardzo istotny wzrost GH ($p < 0,001$) wraz z wzrostem stopnia złośliwości histopatologicznej. Stwierdzono istotny wzrost stężenia FSH ($p < 0,05$) oraz GH ($p < 0,05$) wraz z wielkością zmiany nowotworowej. Wraz z zajęciem większej ilości węzłów chłonnych przez proces nowotworowy stwierdzono istotny wzrost IGF-1 ($p < 0,05$) oraz obniżenie TGF – beta ($p < 0,05$).

Wyniki badań stężenia gonadotropin, hormonu wzrostu, estrogenów, progesteronu i prolaktyny w surowicy krwi u kobiet z rakiem przewodowym gruczołu piersiowego bez zajęcia węzłów chłonnych i przy zajęciu poniżej 3 węzłów chłonnych w stosunku do kobiet z zajęciem powyżej 3 węzłów chłonnych pachowych poza wzrostem GH ($p < 0,01$) nie wykazywały istotnych zmian.

Tabela 3. Statystycznie istotne korelacje pomiędzy stopniami histopatologicznymi (I, II, III) ($n = 65$) wg Blooma i Richardsona, wielkością zmiany nowotworowej, liczbą zajętych węzłów chłonnych a czynnikami wzrostowymi i hormonami u kobiet z rakiem przewodowym gruczołu piersiowego.

Para zmiennych		rS	p
Stopnie histopatologiczne I - III	GH	0,465	< 0,001
Stopnie histopatologiczne I - III	TGF-beta	- 0,366	< 0,001
Stopnie histopatologiczne I - III	IGF-1	0,298	< 0,01
Wielkość zmiany nowotworowej	TGF-beta	- 0,209	< 0,05
Liczba zajętych węzłów chłonnych	GH	0,319	< 0,01
Liczba zajętych węzłów chłonnych	TGF-beta	- 0,253	< 0,01

Korelacje nieparametryczne wg R. Spearmana;

rS – współczynnik korelacji rang Spearmana; p – poziom istotności; $p < 0,05$ – korelacje istotne;

n – liczebność grupy;

Statystycznie istotne korelacje (Tab. 3.) stwierdzono: między stopniami histopatologicznymi i stężeniem w surowicy krwi: GH ($rS=0,465$; $p<0,001$), TGF-beta ($rS = -0,366$; $p<0,001$) i IGF-1 ($rS=0,298$; $p<0,01$). Wielkość zmiany nowotworowej korelowała ujemnie ze stężeniem w surowicy krwi TGF-beta ($rS = -0,209$; $p<0,05$). Natomiast liczba zajętych węzłów chłonnych korelowała ze stężeniem GH ($rS=0,319$; $p<0,01$) i TGF-beta ($rS = -0,253$; $p<0,01$).

W niniejszym badaniu u kobiet z rakiem gruczołu piersiowego stwierdza się znamienne wyższe stężenia czynnika wzrostu naskórka w surowicy w porównaniu ze zdrowymi kobietami (Tab. 1.). Uzyskany wynik koreluje z wynikami badań innych autorów (Ebarta i wsp., 1995; Skalsko

wsp., 2002). Istotnie wyższe stężenie tego czynnika w surowicy krwi może przemawiać za intensywnymi procesami proliferacyjnymi w organizmie kobiet z rakiem gruczołu piersiowego.

Gruczoł piersiowy jest jednym z narządów produkujących czynnik wzrostowy EGF. Zwraca uwagę fakt, że jego stężenie zwiększa się wraz ze stopniem złośliwości histopatologicznej raka gruczołu piersiowego, jak również z wielkością zmiany nowotworowej. Przy średnicy zmiany 1–2 cm i ponad 2 cm, jego stężenie w surowicy było istotnie wyższe w porównaniu ze stężeniem u kobiet ze zmianą wielkości do 1 cm.

W oparciu o powyższe wyniki badań można wysnuć wniosek, że wraz z postępem choroby nowotworowej rośnie produkcja EGF w tkankach nowotworowych gruczołu piersiowego. Temu stwierdzeniu odpowiada istotny statystycznie wzrost stężenia tego czynnika w surowicy wraz z zajęciem węzłów chłonnych pachowych. Jednak jego stężenie jest niższe przy zajęciu ponad 3 węzłów chłonnych, co może przemawiać za pewnym osłabieniem reakcji zapalnej i immunologicznej w gruczole piersiowym w bardziej zaawansowanych stadiach choroby nowotworowej i związaną z tym mniejszą zdolnością komórek nowotworowych do jego produkcji.

Jak wynika z badań własnych (Tab. 3.) wraz z wzrostem średnicy zmiany nowotworowej obserwuje się znamienne istotne obniżenie stężenia TGF- β . Obniżenie stężenia TGF- β w surowicy prowadzi do wzmożonej proliferacji komórek i postępu choroby nowotworowej.

W przeprowadzonym badaniu analiza statystyczna grupy kontrolnej i badanej wykazała, że stężenie TGF- β było statystycznie istotnie wyższe ($p < 0,05$) w grupie badanej niż u kobiet zdrowych (Tab. 1.). Ulegało również bardzo istotnemu obniżeniu ($p < 0,01$) wraz ze zwiększaniem się średnicy zmiany nowotworowej i liczby zajętych węzłów chłonnych. Biorąc pod uwagę rolę tego czynnika wzrostu w procesach włóknienia ograniczających migrację komórek nowotworowych obniżenie jego stężenia w surowicy krwi może przemawiać za osłabieniem odkładania

macierzy pozakomórkowej w podścielisku gruczołu piersiowego. Powyższy proces prowadzi do osłabienia procesów opóźniających inwazję komórek rakowych do podścieliska. Obserwowane w przeprowadzonym badaniu klinicznym (Tab. 1., 3.) obniżenie stężenia TGF- β w surowicy krwi wraz z zaawansowaniem raka piersi jest zjawiskiem niekorzystnym, prowadzącym do wzmożonej proliferacji komórek nowotworowych i postępu procesu.

W przeprowadzonym badaniu klinicznym stężenie czynnika PDGF było wysoce istotnie wyższe ($p < 0,001$) w grupie kobiet z rakiem gruczołu piersiowego w porównaniu do kobiet zdrowych (Tab. 1.). Wzrost stężenia PDGF wraz ze stopniem złośliwości raka gruczołu piersiowego sugeruje duże uwalnianie PDGF z komórek nowotworowych do krwi.

W normalnych warunkach PDGF nie występuje w istotnych ilościach w surowicy krwi, ale stale jest uwalniany do surowicy krwi podczas zaburzeń zakrzepowo – zatorowych, które stale występują w tkankach nowotworowych. Zaburzenia te są spowodowane bogatym unaczynieniem i obfitym występowaniem w tkankach nowotworowych czynników prokoagulacyjnych. W niniejszej pracy nie został stwierdzony istotny jego wzrost w surowicy krwi w stopniach II i III złośliwości histopatologicznej w porównaniu do I stopnia.

W przeprowadzonym badaniu klinicznym stwierdzono statystycznie wysoce istotnie ($p < 0,001$) stężenie IGF-1 u kobiet z rakiem gruczołu piersiowego w porównaniu do kobiet zdrowych (Tab. 1.). Wzrost stężenia IGF-1 w surowicy krwi obserwowany był we wszystkich stopniach złośliwości raka gruczołu piersiowego, szczególnie w II i III stopniu złośliwości histopatologicznej (Tab. 3.).

Porównując wyniki własne, z wynikami innych autorów należy stwierdzić, że niewiele jest danych dotyczących powyższych zależności. W jednym badaniu poziom IGF-1 był o 25% wyższy w surowicy krwi u kobiet z rakiem gruczołu piersiowego w porównaniu do dobranej wiekiem grupy

kontrolnej (Peyrat i wsp., 1993). Podwyższone poziomy IGF-1 i obniżone IGFBP-3 w surowicy krwi korelowały z klinicznym zaawansowaniem w I i II stopniu raka gruczołu piersiowego. Stężenie to jest wysoce istotnie wyższe w grupie kobiet z II i III stopniem zaawansowania histopatologicznego w porównaniu do stopnia I (Tab. 3.) oraz rośnie wraz z wielkością zmiany nowotworowej. Jest również statystycznie wysoce istotnie wyższe u kobiet z zajęciem 1-3 i powyżej 3 węzłów chłonnych.

Uzyskane dane przemawiają za wysoką przydatnością oznaczania tego czynnika w diagnostyce i monitorowaniu przebiegu raka gruczołu piersiowego. Porównując uzyskane dane z innymi czynnikami wzrostu można stwierdzić, że czynnik ten, obok czynnika EGF, wykazuje najbardziej stałą zależność od parametrów histopatologicznych i klinicznych.

U kobiet z rakiem gruczołu piersiowego stężenie gonadotropin utrzymywało się na poziomie charakterystycznym dla kobiet okresu okołomenopauzalnego. Przeprowadzone badanie kliniczne wykazało wysoce istotnie podwyższone stężenie GH w osoczu u kobiet chorych na raka gruczołu piersiowego (Tab. 2.) w porównaniu z grupą kobiet zdrowych. Stężenie to zwiększało się wraz z postępem choroby nowotworowej. W II i III stopniu złośliwości histopatologicznej było bardzo istotnie statystycznie wyższe niż w I stopniu. Istotność stwierdzono również wraz z postępem raka gruczołu piersiowego oraz liczbą zajętych węzłów chłonnych. GH stwierdza się w około 30% przypadków biopsji wykonanej u pacjentek z rakiem gruczołu piersiowego, w cytoplazmie lub jądrze komórek nowotworowych (Ciocca i wsp., 1990). Wszystkie hormonozależne typy komórek raka gruczołu piersiowego odpowiadają na stymulację progesteronem wzrostem miejscowego wydzielania GH (Milewicz i wsp., 2001). Analogi somatostatyny prowadzą do supresji GH w surowicy krwi, stwarza to możliwość selektywnego zastosowania analogów somatostatyny w leczeniu raka gruczołu piersiowego i innych nowotworów (Fikus i Zdrojewicz, 2014).

W przeprowadzonym badaniu klinicznym stwierdzono istotnie wyższe stężenie w surowicy krwi estronu ($p < 0,01$) i estradiolu ($p < 0,05$) u kobiet z rakiem gruczołu piersiowego w porównaniu do grupy kontrolnej. Związek pomiędzy rakiem gruczołu piersiowego a estrogenami wydaje się mieć wyjątkowe znaczenie. Ryzyko raka gruczołu piersiowego zależy od czasu ekspozycji gruczołu piersiowego na endogenne estrogeny. Badania doświadczalne sugerują, że estrogeny mają udział w powstawaniu i rozwoju raka gruczołu piersiowego. Estrogeny mogą stymulować proliferację komórek oraz indukować jako prokarcynogen uszkodzenia genetyczne. Estrogeny mogą stymulować czynniki wzrostowe w sąsiednich komórkach, a te z kolei oddziaływać na proliferację komórek nabłonkowych gruczołu piersiowego. Wydaje się, że estrogeny mogą odgrywać rolę w promowaniu wzrostu nowotworu przez wpływ na ekspresję i transkrypcję wielu czynników wzrostowych, onkogenów i innych białek, które biorą udział w prawidłowym cyklu komórkowym. Tą samą aktywność mogą wykazywać wobec już powstałych komórek nowotworowych.

W jednej z prac autorzy oceniali stężenie estradiolu u kobiet z rakiem gruczołu piersiowego w okresie premenopauzy (Kajdaniuk i wsp., 2000). Autorzy ci stwierdzili u zdrowych kobiet (średnia wieku; $44,2 \pm 5,3$) średnie stężenie estradiolu wynoszące 29 ± 15 pg/ml, natomiast u kobiet z rakiem gruczołu piersiowego 62 ± 47 pg/ml ($p < 0,01$).

W przeprowadzonym badaniu stwierdzono stężenia progesteronu w surowicy krwi u kobiet z rakiem przewodowym gruczołu piersiowego wysoce statystycznie znamienne niższe ($p < 0,001$) niż u zdrowych kobiet w odpowiednim przedziale wiekowym.

Wyniki badań własnych przedstawione w niniejszej dysertacji wykazały w surowicy krwi kobiet z rakiem gruczołu piersiowego podwyższone średnie poziomy prolaktyny w warunkach podstawowych oraz po teście z metoklopramidem w porównaniu do grupy kobiet zdrowych (Tab. 2.). Różnica między grupami była wysoce istotna

($p < 0,001$). Przemawia to za utrzymywaniem się na wysokim poziomie stresu u ww. kobiet oraz utrzymującej się indukcji wzrostu prolaktyny przez inne czynniki hormonalne i wzrostowe. Uzyskane wyniki badań własnych autora, przemawiają za większą rezerwą przedniego płata przysadki mózgowej w zakresie wydzielania prolaktyny oraz większą reaktywnością na czynniki stresogenne u kobiet z rakiem gruczołu piersiowego w porównaniu z kobietami zdrowymi.

M.2. Skojarzone leczenie przedinwazyjnego raka endometrium (1A/G₁) u młodych kobiet z zespołem policystycznych jajników mikronizowanym przezskórnym estradiolem i dopochwowym mikronizowanym progesteronem oraz środkami przeciwcukrzycowymi, antyoksydacyjnymi, antydopaminergicznymi i antyserotoninergicznymi.

W pracy pt. *Micronized estradiol and progesterone therapy in primary, preinvasive endometrial cancer (1A/G1) in young women with polycystic ovarian syndrome* (opublikowanej w 2014 roku w *J. Clin. Endocrinol. Metab.*) przedstawiono oryginalną, skojarzoną metodę leczenia przedinwazyjnego raka endometrium (1A/G1) u młodych kobiet z zespołem wielotorbielowatych jajników.

Należy podkreślić, że takie postępowanie jest zarezerwowane dla wyselekcjonowanej grupy pacjentek z wczesnym rakiem endometrium szczególnie pragnących zachować płodność. Do najważniejszych niezależnych czynników prognostycznych raka błony śluzowej zalicza się głębokość naciekania endometrium, typ histologiczny oraz stopień zaawansowania klinicznego nowotworu. U młodych kobiet (poniżej 45 r.ż.) stwierdza się niższe zaawansowanie kliniczne i mniejszą inwazję nowotworu, co skutkuje lepszymi wynikami przeżywalności. Decyzje o leczeniu hormonalnym raka endometrium zostały podjęte wspólnie z chorymi po omówieniu wyników badań i dogłębnym przedstawieniu

możliwości terapeutycznych. Leczenie zachowawcze zawsze wiąże się z ryzykiem niepowodzenia terapii w walce z chorobą nowotworową, jednak niepodjęcie tej próby odbiera młodej kobiecie szansę na posiadanie własnego potomstwa. Zespół policystycznych jajników jest jednym z ważnych czynników predysponujących do rozwoju tego nowotworu. Kobiety z zespołem wielotorbielowatych jajników mają czterokrotnie zwiększone ryzyko raka endometrium w porównaniu z kobietami bez zespołu wielotorbielowatych jajników.

Zastosowano następujący schemat leczenia:

- leczenie mikronizowanym transdemałym estrodiolem (Estradem MX, Novartis) i mikronizowanym dopochwowym progesteronem Lutein, Adamet) w 22-dniowych cyklach terapeutycznych;
- doustny lek przeciwcukrzycowy (Metformax, Teva),
- hormon o działaniu antyoksydacyjnym (Melatonin, Lek-Am) oraz
- lek antydopaminergiczny (Bromergon, Lek).
- U kobiet z podwyższonym poziomem serotoniny zastosowano lek antyserotoninergiczny (Deseril, Sandoz).

W celu odtworzenia cykli miesięczkowych stosowano sekwencyjnie Estraderm, MX 25, MX 50 w postaci plastrów firmy Novartis Farma w 22 dniowych cyklach terapeutycznych. W pierwszej fazie cyklu, od 1 do 10 dnia, stosowano MX25 po pięć dni każdy, a od 11. dnia do 22. dnia cyklu stosowano dwa plastry MX50, po sześć dni każdy z mikronizowaną luteiną firmy Adamed, w dawkach wzrastających, 6 dni po 50mg dopochwowo, oraz 6 dni po 100 mg dopochwowo z przerwą 7-dniową w celu wystąpienia krwawienia, według metody Stanosza [Stanosz i wsp., 2009]. W leczeniu wspomaganym, w 20-dniowym cyklu terapeutycznym, stosowano doustnie metformax 850mg/24h, bromergon 2,5mg/24h firmy Polfa oraz melatoninę (firma: Med Plast) doustnie 5 mg/24h. U kobiet z podwyższoną serotoniną stosowano Deseril (firmy Novartis) w tabletkach doustnie 3 mg od 1 do 15 dnia cyklu.

Poddano leczeniu 57 pacjentek w wieku od 18 do 29 lat (średnia wieku $25 \pm 0,9$). Do skojarzonego leczenia zachowawczego kwalifikowano pacjentki z rakiem przedinwazyjnym endometrium w stopniu IA / G1 (Stopień IA wg FIGO, nowotwór wysoce zróżnicowany G1), które chciały zachować płodność. Leczenie przeprowadzono przez okres 12 miesięcy.

Przed leczeniem, po 3, 6 i 12 miesiącach, wykonano następujące badania biochemiczne z surowicy krwi:

- Poziom FSH/LH
- Poziom E_1 i E_2 ;
- Poziom progesteronu;
- Poziom PRL w warunkach podstawowych i po teście z MCP;
- Poziom całkowitego i wolnego testosteronu;
- Poziom DHEA-S;
- Poziom serotoniny;
- Lipidogram: TCh, HDL-Ch, LDL-Ch, TG;

Tabela 4. Stężenia gonadotropin, estrogenów, prolaktyny, testosteronu całkowitego i wolnego, serotoniny, DHEA-S, w surowicy u kobiet z rakiem endometrium i z zespołem policystycznych jajników (PCOS).

Hormony	Czasowe okresy biochemicznych badań hormonalnych n=57			
	Wstępne	Po 3 miesiącach	Po 6 miesiącach	Po 12 miesiącach
FSH U/L	1,4 ± 0,5	1,9 ± 0,42*	5,2 ± 1,1 ***	6,2 ± 1,9***
LH U/L	1,8 ± 0,4	2,5 ± 0,7 *	6,4 ± 1,4 ***	5,3 ± 1,65***
E1 pg/ml	104 ± 12,3	141,3 ± 19,2 **	114,4 ± 12,7**	112 ± 29,2**
E2 pg/ml	97 ± 8,2	112 ± 19,7*	165 ± 17,1 ***	177 ± 30,2***
P ng/ml	1,2 ± 0,9	4,5 ± 1,3 ***	14,1 ± 2,3 ***	16,3 ± 3,1***
PRL ng/ml	44,2 ± 7,1	24,5 ± 2,1***	20,1 ± 2,2***	18,1 ± 2,1***
PRL MCP ng/ml	321 ± 18,7	257 ± 67,1**	251 ± 30,3***	197 ± 22,1***
5-HT mmol/L	591 ± 81,4	487,1 ± 69,2***	385,2 ± 30,2***	401 ± 25,7***
Testosteron całkowity ng/ml	1,49 ± 0,9	1,2 ± 0,8*	1,1 ± 0,4 *	1,2 ± 0,5*
Testosteron wolny pg/ml	1,65 ± 0,31	1,4 ± 0,15**	1,1 ± 0,9***	0,7 ± 0,1***
DHEA-S	331 ± 41,2	308,2 ± 34**	290,1 ± 25,6***	195 ± 19,1***

Współczynniki znamienności * p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001

W tabeli 4. zestawiono stężenia gonadotropin, estrogenów, prolaktyny, testosteronu całkowitego, wolnego i DHEA-S, insuliny i serotoniny przed leczeniem i po 3, 6 i 12 miesiącach leczenia. Wynika z niej, że w badaniach wstępnych stężenia gonadotropin, estrogenów i progesteronu były niższe w porównaniu do wyników następnych badań. Natomiast stężenia prolaktyny, testosteronu całkowitego i wolnego, serotoniny, DHEA-S były w badaniach wstępnych powyżej norm referencyjnych. Ponadto stwierdzano u kobiet z PCO w surowicy krwi hiperinsulinemię.

Już po 3 miesiącach leczenia stężenie gonadotropin (p<0,05), estrogenów (estron p<0,01; estradiol p<0,05) i progesteronu (p<0,001) wzrosły znamienne, natomiast stężenie prolaktyny (p<0,001), serotoniny

($p < 0,001$) i testosteronu całkowitego ($p < 0,05$) i wolnego ($p < 0,01$) uległo znaczącemu obniżeniu. Hiperinsulinemia obserwowana w badaniu wstępnym ulegała normalizacji w czasie kolejnych pomiarów (Tab. 4.).

Po 6 miesiącach leczenia stężenia gonadotropin z nieznaczną przewagą LH wzrosło wysoce znacząco ($p < 0,001$). Stężenia estrogenów, progesteronu ulegały znaczącemu podwyższeniu ($p < 0,001$), a stężenie prolaktyny i serotoniny uległo obniżeniu ($p < 0,001$) (Tab. 4.).

Po 12 miesiącach leczenia stężenia badanych parametrów utrzymują się na poziomie badania wykonanego po 6 miesiącach leczenia. Stężenie FSH w stosunku do LH wzrosło znacząco ($p > 0,05$) (Tab. 5.). W badaniu wstępnym zaobserwowano wzrost całkowitego cholesterolu, LDL cholesterolu i trójglicerydów w surowicy krwi, które uległy istotnemu zmniejszeniu już po 3 miesiącach leczenia.

Wyniki wstępnych badań histopatologicznych błony śluzowej macicy wykazują przerost gruczołowy błony śluzowej macicy z komórkami wysoko – dojrzałego i zróżnicowanego gruczolakoraka (A1 stage G₁). Po 3 miesiącach leczenia stwierdzono tylko kilka cewek gruczołowych z niewielką ilością podścieliska. Natomiast po 6 miesiącach leczenia badanie histopatologiczne wyskrobin wykazywały prawidłową błonę śluzową macicy bez utkania nowotworowego.

Spośród 57 kobiet objętych diagnostyką i leczeniem 27 zaszło w ciążę, z których w 24 przypadkach cykle ciążowe i porodowe przebiegały prawidłowo, natomiast w 3 przypadkach cykl ciążowy został zaburzony poronieniem późnym. Skojarzone leczenie farmakologiczne raka endometrium typu zerowego wywarło korzystny wpływ na odnowę błony śluzowej macicy w kierunku normotypii i zapobiegło leczeniu operacyjnemu usunięcia macicy z przydatkami.

M.3. Zmiany hormonalne u kobiet z zespołem policystycznych jajników w okresie okołomenopauzalnym

W pracy pt. ***Hormonal changes in perimenopausal women*** (*Gin. Pol. Med. Project 2016; 11(1): 45 – 48, 91 – 95*) przedstawiono różnice i dynamikę zmian hormonalnych u kobiet z zespołem policystycznych jajników w okresie okołomenopauzalnym, u kobiet wiejskich i miejskich.

Badanie obejmowało 269 kobiet w okresie okołomenopauzalnym, u których w oparciu o wywiad chorobowy (zaburzenia miesiączkowania, często występującą niepłodność), przebieg okresu pokwitania i dorosłości oraz cechy kliniczne rozpoznano zespół policystycznych jajników, podzielonych na dwie grupy zależnie od miejsca zamieszkania. Grupa I obejmowała 114 kobiet w średniej wieku 50.4 ± 2.1 zamieszkałych na terenach wiejskich. Grupa II obejmowała 125 kobiet w średniej wieku 53.1 ± 1.9 zamieszkałych na terenach miejskich. Średnia wieku, kobiet wiejskich i miejskich, nie różniła się istotnie. Przeprowadzono pod kątem porównawczym charakterystykę kliniczną i hormonalną oraz biochemiczną obu grup kobiet przed – i po zastosowaniu zmodyfikowanej hormonalnej terapii zastępczej. Przeprowadzono testy biochemiczne na oznaczanie gonadotropin FSH, LH, PRL, poziomy estrogenów (E_1 , E_2), progesteronu, dopaminy i serotoniny, przed i po zastosowaniu zmodyfikowanej hormonalnej terapii zastępczej. W badaniach porównawczych charakterystyki klinicznej kobiet wiejskich i miejskich z zespołem policystycznych jajników, stwierdzono u kobiet miejskich istotnie wyższy wskaźnik wagowo - wzrostowy (BMI) ($p < 0.05$), dłuższy okres działania estrogenów (istotnie wczesnej pierwszej i później ostatnia miesiączka), oraz niższą rozrodczość ($p < 0.01$). W badaniach hormonalnych i biochemicznych, u kobiet miejskich w porównaniu z wiejskimi, stwierdzono wysoce istotnie wyższe wartości FSH, LH, E_1 i E_2 oraz serotoniny. Natomiast wartości dopaminy były wyższe u kobiet wiejskich ($p < 0.01$). Stężenie serotoniny w grupie kobiet zamieszkałych na terenach

miejskich było istotnie wyższe w porównaniu z kobietami zamieszkałymi na terenach wiejskich ($p < 0,01$).

Po zastosowaniu zmodyfikowanej hormonalnej terapii zastępczej stwierdzono w obu grupach kobiet wzrost stężenia estrogenów (E_1 i E_2), progesteronu i obniżenie stężenia PRL. Ponadto w obu grupach stwierdzono wzrost stężenia dopaminy. Natomiast stężenie serotoniny w surowicy krwi wzrosło u kobiet wiejskich w porównaniu z wartościami wyjściowymi przed leczeniem, natomiast obniżyło się u kobiet miejskich.

Istotne różnice w obrazie klinicznym i wynikach badań neurohormonalnych, między kobietami wiejskimi i miejskimi z zespołem policystycznych jajników, są uwarunkowane odmiennymi warunkami środowiskowymi i społeczno-ekonomicznymi życia w mieście i na wsi. W oparciu o przedstawione wyniki badań można stwierdzić, że kobiety miejskie są bardziej podane na rozwój zespołu policystycznych jajników, rozrostów endometrium i raka endometrium. Jest to związane z częstszym występowaniem otyłości, dłuższym działaniem estrogenów (wcześniejsza pierwsza miesiączka i późniejsza ostatnia miesiączka), większym zaburzeniem równowagi między estrogenami i progesteronem, wyższymi wartościami PRL oraz serotoniny i niższymi wartościami dopaminy w surowicy krwi w porównaniu z kobietami wiejskimi.

M.4. Stężenie serotoniny u kobiet okołomenopauzalnych z zespołem policystycznych jajników z rakiem przewodowym gruczołu piersiowego.

W pracy pt. *Concentration of serotonin in perimenopausal women with ductal breast cancer and polycystic ovary syndrome* (Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2017; 39: 884 – 888) przeprowadzono badanie obejmujące 65 kobiet z rakiem gruczołu piersiowego poddanych mastektomii z następową chemioterapią.

Materiał był podzielony dwie grupy. Grupa I obejmowała pacjentki w okresie premenopauzalnym, grupa II pacjentki w okresie

pomenopauzalnym. Po mastektomii pacjentki grupy I otrzymywały dopochwowo progesteron, a pacjentki grupy II zmodyfikowaną hormonalną terapię zastępczą. Ponadto obie grupy otrzymywały metforminę, lek antyprolaktynowy (Norprolac), przeciwserotoninowy (methysergide maleate) i melatoninę. Materiał do badań histopatologicznych był oceniany wg histologicznych stopni złośliwości Blooma i Richardsona. Wykonano badania hormonalne (stężenie gonadotropin, estrogenów, prolaktyny) i badanie stężenia serotoniny w surowicy krwi po zabiegu operacyjnym, oraz po 5- i 10- latach od operacji.

Pacjentki ze stopniem II i III złośliwości histopatologicznej raka przewodowego gruczołu piersiowego, wykazywały znacznie wyższe stężenie serotoniny w tkankach nowotworowych gruczołu piersiowego, w porównaniu z pacjentkami z I stopniem. Ponadto, stwierdzono istotną korelację między stężeniem serotoniny w tkankach raka gruczołu piersiowego a stopniem histologicznej złośliwości wg Bloom – Richardsona ($R=0.35$; $p=0.01$). Pięć lat po leczeniu operacyjnym stężenia badanych hormonów, a mianowicie FSH, LH, E_1 i E_2 , PRL oraz serotoniny były istotnie niższe w porównaniu do wartości wyjściowych, natomiast stężenie progesteronu było istotnie wyższe. Po 10 latach w badaniu następowym wszystkie pacjentki miały normalne stężenia estrogenów, PRL i serotoniny i żadna z nich nie wykazywała nawrotu choroby.

Wnioski z badania są następujące:

1. Badanie wykazało, że stężenie serotoniny w tkankach nowotworowych raka gruczołu piersiowego może służyć jako marker agresywności.
2. Innowacyjna, skojarzona, wielolekowa terapia po leczeniu operacyjnym raka gruczołu piersiowego może zapobiec progresji i normalizuje poziomy hormonów płciowych i serotoniny.

Jak wynika z przeprowadzonych badań doświadczalnych i klinicznych, serotonina oddziałuje na komórki raka gruczołu piersiowego w sposób zupełnie inny niż oczekiwany, sprzyja bowiem przeżywaniu i ich namnażaniu (Pai i wsp., 2009; Pai i Horesman, 2011; Fröbe i wsp., 2011). Wykazano, że komórki raka gruczołu piersiowego mogą syntetyzować serotoninę, która podtrzymuje wzrost raka gruczołu piersiowego (Pai i wsp., 2009).

Niekorzystny wpływ serotoniny wynika głównie z zaburzenia szlaków sygnalizacji wewnątrzkomórkowej, które zamiast sprzyjać apoptozie, zwiększają ich podziały. Drugim patologicznym mechanizmem jest zwiększenie syntezy 5-HT, które dodatkowo przyspiesza rozwój raka gruczołu piersiowego. Ponadto w strefie reaktywnej tkanki łącznej przylegającej do zmiany nowotworowej stwierdza się wysoką zawartość komórek zawierających serotoninę (Bobro i wsp., 1976).

Działanie serotoniny jest kontrolowane dwiema drogami, wewnątrzkomórkową i pozakomórkową. Wewnątrzkomórkowa zawartość 5-HT jest kontrolowana przez równowagę między syntezą (aktywność hydroksylazy tryptofanowej, tryptophan hydroxylase activity) i rozkładem (aktywność monoaminooxydazy, monoaminoxidaze, MAO, activity). Ponadto biodostępność 5-HT jest kontrolowana przez mechanizm recyklingu (a recycling mechanism) ułatwiony przez transporter 5-HT (5-HT transporter, SERT). Na transporter 5-HT działają selektywnie inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (serotonin receptor inhibitors, SSRIs). SERT jest obecny zarówno w nabłonku gruczołu piersiowego jak i podścielisku (Mashall o wsp., 2010; Horseman i Collier 2014). Zastosowany w niniejszej pracy schemat wielolekowego leczenia z uwzględnieniem leków antyserotonergicznym i dopaminergicznym doprowadził do wieloletniej normalizacji stężenia serotoniny w surowicy krwi. Efekty lecznicze mają uzasadnienie teoretyczne w referowanych powyżej pracach naukowych.

Znaczenie wolnej serotoniny w osoczu dla wczesnego wykrywania nawrotu raka gruczołu piersiowego, ocenia praca publikowana w *Anticancer Research* w 2014 roku (Fröbe i wsp., 2014). Pacjentki z zaawansowanym rakiem gruczołu piersiowego wykazywały istotnie wyższy poziom 5-HT (3.21 ± 1.77 ng 5-HT/ml) w porównaniu do pacjentek z zlokalizowanym rakiem gruczołu piersiowego i kobietami grupy kontrolnej (odpowiednio: 1.53 ± 0.56 ng 5-HT/ml; 1.41 ± 1.23 ng 5-HT/ml). Tak więc, pacjentki z zaawansowanym rakiem gruczołu piersiowego, wykazują ponad dwukrotnie wyższy średni poziom serotoniny w surowicy krwi w porównaniu do pacjentek ze zlokalizowanym rakiem gruczołu piersiowego. Powyższe dane wskazują, że określenie poziomu serotoniny w surowicy może służyć do wczesnego wykrywania nawrotu raka gruczołu piersiowego.

Podsumowanie

Monotematyczny cykl publikacji dotyczący neurohormonalnych aspektów raka gruczołu piersiowego i endometrium, przedstawiony jako osiągnięcie naukowe, dotyczy:

1. Zmian neurohormonalnych występujących w raku gruczołu piersiowego, a mianowicie;
 - Znamiennego wzrostu czynników wzrostowych takich jak: czynnik wzrostu naskórka, insulinopodobny czynnik wzrostu typu I, transformujący czynnik wzrostu typu beta, czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego w surowicy krwi;
 - Znamiennego wzrostu hormonu wzrostu i prolaktyny;
2. Zmian neurohormonalnych u kobiet z zespołem policystycznych jajników współistniejącym z wczesną postacią raka endometrium, a mianowicie:
 - Względego hyperestrogenizmu i hyperprolaktynemii;
 - Wzrostu stężenia androgenów w surowicy krwi;
 - Hyperserotoninemii w surowicy krwi;

3. Zmian neurohormonalnych u kobiet z zespołem policystycznych jajników w okresie okołomenopauzalnym, zamieszkujących tereny miejskie i wiejskie, a mianowicie:

- Wzrostu stężenia LH i prolaktyny w surowicy krwi;
- Wzrostu stężenia serotoniny w surowicy krwi;
- Obniżenia stężenia progesteronu w surowicy krwi;

Powyższe zmiany w większym stopniu były wyrażone u kobiet miejskich w porównaniu do kobiet zamieszkujących tereny wiejskie.

4. Zmian neurohormonalnych u kobiet z zespołem policystycznych jajników w okresie okołomenopauzalnym z rakiem przewodowym gruczołu piersiowego, a mianowicie:

- Wzrostu stężenia serotoniny w tkankach raka gruczołu piersiowego.

Wyniki badań przedstawionych w pracach naukowych składających się na cykl publikacji habilitacyjnej można ująć w następujących punktach:

M.1. von Mach – Szczypiński J. *Czynniki wzrostowe i profil hormonalny u kobiet z rakiem przewodowym gruczołu piersiowego*. Szczecin; Societas Scientiarum Stetinensis, 2013; str. 1 – 92. ISBN 978-83-9338286-0-9.

- Znamienny wzrost stężenia czynnika wzrostu naskórka, transformującego czynnika wzrostu typu – beta, czynnika wzrostu pochodzenia płytkowego i insulinopodobnego czynnika wzrostu typu-1 u kobiet z rakiem przewodowym gruczołu piersiowego przemawia za ich główną rolą w proliferacji nabłonka i tkanki łącznej gruczołu piersiowego.
- Znamienny wzrost stężenia hormonu wzrostu i prolaktyny stanowi główny czynnik hormonalny w patogenezie raka przewodowego gruczołu piersiowego.

- Stopień złośliwości nowotworu, wielkość zmiany nowotworowej i liczba zajętych węzłów chłonnych, u kobiet z przewodowym rakiem gruczołu piersiowego, wpływają na wzrost stężenia w surowicy krwi czynnika wzrostu naskórka (EGF), czynnika wzrostu insulinopodobnego typu-1 (IGF-1) i na obniżenie czynnika wzrostu transformującego typu beta (TGF- β).
- Wzrost stężeń czynników wzrostowych współistnieje z zaburzeniami stężeń hormonów w surowicy krwi manifestujących się znamienym statystycznie wzrostem stężenia gonadotropin, hormonu wzrostu, hyperprolaktynemią czynnościową i obniżeniem wskaźnika progesteronowo – estrogenowego.

M.2. Stanosz S., von Mach-Szczypiński J., Sieja K., Kościuszkiewicz J., *Micronized estradiol and progesterone therapy in primary, preinvasive endometrial cancer (1A/G1) in young women with polycystic ovarian syndrome*, J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014; 99: E2472 – E2476.

- Skojarzona terapia może odgrywać rolę w bezpiecznym i efektywnym zachowawczym leczeniu raka endometrium (stopień IA/G1) u wybranych pacjentek z zespołem policystycznych jajników pragnących zachować płodność.
- Leczenie pierwotnego przedinwazyjnego raka endometrium (stopień IA/G1) u młodych kobiet z zespołem policystycznych jajników mikronizowanym estradiolem i progesteronem z równoległym leczeniem lekami przeciwcukrzycowymi, antyoksydacyjnymi, antydopaminergicznymi i antyserotoninowymi wpływa korzystnie na stężenie żeńskich hormonów płciowych i prolaktyny oraz powoduje przywrócenie prawidłowego endometrium.
- Farmakologiczne leczenie zachowawcze kobiet z dobrze – zdefiniowanym rakiem endometrium w stopniu IA/G1 typu I powinno być następnie monitorowane wynikami badań histopatologicznych endometrium, otrzymanymi w czasie

wyłyżeczkowania jamy macicy oraz oceną stężeń hormonów płciowych w surowicy krwi.

M.3. von Mach – Szczypiński J., Stanosz S., Żochowska E., Kościuszkiewicz J. *Hormonal changes in perimenopausal women*, Ginekologia i Położnictwo – Medical Project 2016; 11(1): 45 – 48, 91 – 95.

- W badaniach hormonalnych i biochemicznych kobiet z zespołem policystycznych jajników, u kobiet miejskich w porównaniu z wiejskimi, stwierdzono wysoce istotnie wyższe wartości FSH, LH, E₁ i E₂ oraz serotoniny.

M.4. Stanosz S., von Mach - Szczypiński J., Fogel A., Sowińska – Przepiera E., Kościuszkiewicz J., Żochowska E., Syrenicz A. *Concentration of serotonin in perimenopausal women with ductal breast cancer and polycystic ovary syndrome*, Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2017; 39: 884 – 888.

- Badanie wykazało, że stężenie serotoniny w tkankach nowotworowych raka gruczołu piersiowego może służyć jako marker agresywności.
- Innowacyjna, skojarzona, wielolekowa terapia po leczeniu operacyjnym raka gruczołu piersiowego może zapobiec progresji i normalizuje poziomy hormonów płciowych i serotoniny.

IV. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO - BADAWCZYCH

a) osiągnięcia naukowo-badawcze przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych

Od pierwszego roku studiów na Wydziale Lekarskim Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego interesowałem się tematyką położnictwa i ginekologii, byłem członkiem Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Ginekologii. Już jako lekarz w czasie pracy w Klinice Ginekologii w Berlinie w latach 1984 – 1987 brałem udział w zjazdach i sympozjach o tematyce ginekologicznej. Byłem członkiem Komitetu Organizacyjnego VIII i IX Ogólnopolskiego Sympozjum Ginekologii Dziecięcej i Dziewczęcej w Międzyzdrojach. W latach 1989 – 1991 pracowałem w Klinice Ginekologii Operacyjnej PUM celem uzyskania specjalizacji z położnictwa i ginekologii oraz pracując naukowo. Efektem mojej pracy było współautorstwo w następujących pracach naukowych:

1. Kośmider M., Malecha J., Szczypiński J., Wydra E., Sieja K., Borowiak D., *Znaczenie selenu w skojarzonym leczeniu nowotworów jajnika*, Ginekol. Pol. 1991; suppl. 62; 136 – 139.
2. Rzepka – Górka I., Sowińska E., Uzar A., Dolatowski R., Żółtowski S., Szczypiński J., *Verification of indications for ovarian operation in girls on the basis of physiopathology of ovary at the period of puberty*, Ginekol. Pol. 1991;62(1): 14 – 20.
3. Stanosz S., Stanosz M., von Mach – Szczypiński J., *Primery Adenocarcinoma of appendix: a case report*, Współcz.Onkol. 2007;11(10): 6 -11.
4. Stanosz M., von Mach – Szczypiński J., Stanosz S., *Biochemical and pharmacological aspects of histamine*, Ginekol. Prakt. 2005; 13(5): 37 – 42.
5. Stanosz M., von Mach – Szczypiński J., Stanosz S., *Biosynthesis and activity of histamine*, Ginekol. Pol. 2005; 13(6);29 – 32.
6. Stanosz S., Sieja K., von Mach - Szczypiński J., Olewniczak S., Stanosz M., *Stężenie histaminy i jej enzymów w plazmie i w tkankach przewodowego raka gruczołu piersiowego*, Współczesna Onkologia 2003; 7(6): 396-400.

7. Sieja K., Stanosz S., von Mach-Szczypiński J., Olewniczak S., Stanosz M., *Concentration of histamine in serum and tissues of the; primary ductal breast cancers in women*, The Breast 2005; 14: 236-41.
8. Stanosz S., von Mach – Szczypiński J., Stanosz M., Grobelny W., *Chosen aspects of menopausal period*, Ginek. Prakt. 2005; 13(3): 22 – 26.

b) osiągnięcia naukowo-badawcze po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych

Po uzyskaniu, stopnia doktora nauk medycznych na Wydziale Lekarskim Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego kontynuowałem praktykę lekarską w swoim Prywatnym Gabinetcie Położniczo – Ginekologicznym w Berlinie i równocześnie pracowałem naukowo, w ramach wolontariatu w Pracowni Menopauzy i Andropauzy PUM w Szczecinie. Efektem pracy były następujące recenzowane publikacje naukowe w czasopismach krajowych i zagranicznych:

1. Stanosz S., Stanosz M., von Mach – Szczypiński J., *Metabolism of histamine in tissues of primary ductal breast carcinoma*, Metabolism Clinical and Experimental, 2009; 58(6): 867 – 870.
2. von Mach – Szczypiński J., Stanosz S., Sieja K., Stanosz M., *Histamine and its metabolizing enzymes in tissues of primary ductal breast cancer*, Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2009; 30(5): 509 – 511.
3. Stanosz M., Stanosz S., von Mach – Szczypiński J., Sieja K., Kościuszkiewicz J., Szczypiński D., Safranow K., *Biochemical aspects of modified transdermal hormonal replacement therapy in the prophylaxis of atherosclerosis and vascular thrombosis in postmenopausal women*, Przegl. Menopauzalny 2012; 16(3): 211 – 219.
4. Stanosz S., von Mach-Szczypiński J., Sieja K., Kościuszkiewicz J., *Micronized estradiol and progesterone therapy in primary, preinvasive endometrial cancer (1A/G1) in young women with polycystic ovarian syndrome*, J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014; 99: E2472 – E2476.
5. von Mach – Szczypiński J., *Czynniki wzrostowe i profil hormonalny u kobiet z rakiem przewodowym gruczołu piersiowego*, Szczecińskie Towarzystwo Naukowe, Wydział III Nauk Medycznych, Szczecin 2013; str. 1 – 92.

6. Sieja K., von Mach – Szczypiński J., *Podstawy gerontologii w zarysie*, Uniwersytet Szczeciński, Wyd Kampol S.J., Szczecin 2013. 1 – 164.
7. von Mach – Szczypiński J., Stanosz S., Koścuszkiewicz J., Safranow K., *New aspects of postmenopausal osteoporosis treatment with micronized estradiol and progesterone*, Ginekol. Pol. 2016; 87L 739 – 744.
8. von Mach – Szczypiński J., Stanosz S., Żochowska E., Koścuszkiewicz J., *Hormonal changes in perimenopausal women*, Ginekologia i Położnictwo – Medical Project 2016; 1(39): 45 – 48.
9. Sieja K., von Mach – Szczypiński J., von Mach – Szczypińska J., *Health effect of chronic exposure to carbon disulfide in women employed in viscose industry*, Medycyna Pracy 2018; 69(3): 1 – 7.
10. Stanosz S., von Mach Szczypiński J., Fogel A., Sowińska – Przepiera E., Koścuszkiewicz J., Żochowska E., Syrenicz A., *Concentration of serotonin in perimenopausal women with ductal breast cancer and polycystic ovary syndrome*, Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2018; 39: 884 – 888.

c) staże w zagranicznych lub krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich

Odbyłem następujące staże naukowe w medycznych ośrodkach uniwersyteckich:

1. W okresie od 01.08.1984r. do 31.08.1985r. przebywałem na stażu naukowym i praktycznym w Frauenklinik Freien Universität Berlin, gdzie zapoznałem się z naukowymi podstawami leczenia chirurgicznego raka gruczołu piersiowego i endometrium, co rozwinęło moje zainteresowania będące podstawą niniejszej habilitacji.
2. W okresie od 01.09.1985r. do 31.03.1986r. odbyłem staż naukowy w Martin – Luther – Krankenhaus Berlin pod kierunkiem prof. Gerharda Martiusa, podczas którego wiodącym tematem były naukowe podstawy patologii ciąży.

d) opieka naukowa i dydaktyczna nad studentami i lekarzami specjalizującymi się w położnictwie i ginekologii.

W okresie pracy w Klinice Ginekologii Operacyjnej PUM w Szczecinie prowadziłem Studenckie Koło Naukowe przy Klinice. Prowadziłem zajęcia teoretyczne i praktyczne ze studentami. Efektem pracy ze studentami były trzy wystąpienia z pracami naukowymi studentów z mojego Koła na Sympozjach Naukowych Studenckiego Towarzystwa Naukowego.

W okresie ostatnich pięciu lat w mojej Prywatnej Położniczo – Ginekologicznej Praktyce przeprowadzałem szkolenia praktyczne i teoretyczne z położnictwa i ginekologii, ze szczególnym uwzględnieniem badań ultrasonograficznych dla lekarzy specjalizujących się w położnictwie i ginekologii w Niemczech.

e) bibliometryczne podsumowanie osiągnięć naukowych

Mój dorobek naukowy obejmuje: 14 prac oryginalnych, w tym dwie monografie, oraz 4 prace poglądowe o łącznym Impact Factor IF= 13,146 (KBN/MNiSW= 193; Index Hirscha – 3). Wyniki badań prezentowałem, jako autor lub współautor wykładów plenarnych i wystąpień ustnych na konferencjach krajowych (6) w Szczecinie i międzynarodowych (38) w Berlinie. Przez ponad 25 lat pracy w Berlinie brałem czynny udział w ponad 700 szkoleniach naukowych. Udział w tych szkoleniach został potwierdzony certyfikatami wydanymi przez Berlińską Izbę Lekarską. Od roku 2009 uzyskałem 850 punktów naukowo - dydaktycznych.

Piśmiennictwo:

1. Basta P., Streb J., Szczygieł K., Fertility - sparing treatment in female genital cancer and breast cancer, Ginekol. Pol. 2015; 86: 473 – 476.
2. Biela A, Pacholska – Bogalska J., Hormonal – dependent neoplasms in women, Nowa Medycyna 2012; 4: 76 – 81.

3. Bliss J.M., Morden J., Evans A., Holcombe C., Horgan K. et al., Abstract P2-05-01, Clinico – pathological relationships with Ki-67 in POETIC (CRUK / 07 / 015) – critical lesions for assessing Ki-67 for prognosis and as a pharmacodynamic marker, *Cancer Research* 2017, v. 77, Np 4, Supplement. DOI: 10.1158/1538-7445. SABCs 16 – PZ – 05 – 01. Published February 2017.
4. Bobro L.K., Lekhimovich L.V., Chernyi V.A., Nekresov P.La., Dorfman V.M., Diagnostic analysis of biogenic amines in tumours, *Arch. Patol.* 1976; 38(9): 33-38.
5. Boguszewska A., Pasternak K., Melatonin and its biological significance, *Pol. Merk. Lek.* 2004; 17: 523 – 527.
6. Brower M., Brennam K., Pall M., Aiz R., The severity of menstrual dysfunction as a prediction of insulin resistance in PCOS, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98: E1967 – E 1971.
7. Burghen G.A., Givens J.R., Kitabchi A.E., Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980; 50: 113 – 116.
8. Cantrell L.A., Zhou C., Mendivil A., Malloy K.M., Gehring P.A. et al., Metformin is a potent inhibitor of endometrial cancer cell proliferation - implications for a novel treatment strategy, *Gynecol. Oncol.* 2010; 116: 92 – 98.
9. Ciocia D.R., Puy Lam Fasdi L.C., Tello O., Aznar J., Gago F.E. et al., C-RH LH-RH, GH-RH and somatostatin – like immunoreactives in biopsies from breast cancer patients, *Breast Cancer Res. Treat.* 1990; 14: 175 – 184.
10. Clevenger C.V., Furth P.A., Hankinson S.E., Schuler L.A., The role of prolactin in mammary carcinoma, *Endocrine Reviews* 2003; 24(1): 1-27.
11. Creasman W.R., McCarty K.S., Barton T.K., McCarty K.S. Jr., Clinical correlates of estrogen and progesterone - binding proteins in human endometrial adenocarcinoma, *Obstet. Gynecol.* 1980; 55: 363 – 376 .
12. Cui Y., Zhang P., Deng W., Oesterreich S., Lu Y. et al., Insulin – like growth factor I inhibits progesterone receptor expression in breast cancer cells via the phosphatidylinositol 3 – kinase/Akt/mammalian target of rapamycin pathway: progesterone receptor as a potential indicator of growth factor activity in breast cancer, *Mol. Endocrinol.* 2003; 17: 575 – 588.
13. Cypryk K., Cukrzyca I zespół metaboliczny – problem interdyscyplinarny, *Menopausal Rev.* 2006; 1: 36 – 42.
14. Dahmoun ., Bäckström T., Boman K., Cahander S., Apoptosis proliferation, and hormone receptors in endometrial carcinoma: results depending on methods of analysis, *Int. Oncol.* 2003; 22: 155 – 162.

15. De Luca S., Frezzetti D., Gallo M., Normanno N., FGFR – targeted therapeutics for the treatment of breast cancer, *Expert Opinion Investig. Drugs* 2017; 26: 303 – 311.
16. Dickson C., Spencer-Dene B., Villon C., Fantl V., Tyrosine kinase signaling in breast cancer. Fibroblast growth factors and their receptors, Review. *Breast Cancer Res.* 2000; 2: 191-196.
17. Dzelashvili N., Kasradze D., Tavartkiladze A., Expression of epidermal growth factor receptor and concentrations of epidermal growth factor and melatonin in endometrial carcinoma, *Georgian Med. News* 2014; 235: 17 – 24.
18. Ebert A.D., Wechsekverger C., Brandt R., Bedeutung der EGF-verwandten Peptide und ihrer Rezeptoren beim Mammakarzinom, *Geburtsh. Frauenheilk.* 1995; 59: 499 – 506.
19. Eliassen A.H., Missmer S.A., Tworoger S.S., Spiegelman D., Barbieri R.L., Dowsett M. et al., Endogenous steroid hormone concentrations and risk of breast cancer among premenopausal women, *J. Natl. Cancer Inst.* 2006; 98: 1406 – 1415.
20. Fearnley E.J., Marquart L., Spurdle A.B., Weinstein P., Webb P.M., Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study: Australian Ovarian Cancer Study Group and Australian National Endometrial Cancer Study Group, *Cancer Causes Control* 2010;21:2303 – 2308.
21. Fröbe A., Čičin – Šain L., Jones G., Soldič Z., Lukač J., Bolanča A., Kusič Z., Plasma free serotonin as a marker for early detection of breast cancer recurrence, *Anticancer Res.* 2014, 34: 1169 – 1170.
22. Filus A., Zdrojewicz Z., Insulinopodobny czynnik wzrostu – 1 (IGF-1) – budowa i rola w organizmie człowieka, *Pediatr. Endocrinol. Diabet. Metab.* 2014; 22: 161 – 169.
23. Gadducci A., Biglia N., Tana R., Cosio S., Gallo M., Metformin use and gynecological cancers: A novel treatment option emerging from drug repositioning, *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2016; 105: 73 – 83.
24. Gao J.S., Shen K., Lang J.H., Huang H.F., Pan L.Y. et al., Clinical analysis of endometrial carcinoma patients aged 45 years and younger, *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2004; 39: 159 – 161.
25. Gill S., Peston D., Vonderhaar B.K., Shousha S., Expression of prolactin receptors in normal, benign, and malignant breast tissue: an immunohistological study, *J. Clin. Pathology* 2001; 54: 956-960.
26. Giudice L.C., Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA, *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 20(2): 235 – 244.
27. Grin W.G., A significant correlation between melatonin deficiency and endometrial cancer, *Gynecol. Obstet. Invest.* 1998; 45: 62 – 65.

28. Gunderson C.C., Fader A.N., Carson K.A. et al, Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review, *Gynecol. Oncol.* 2012; 125: 474 – 482.
29. Gwynne W.D., Hallett R.M., Girgis – Gabardo A., Bojovic B., Dvorkin – Ghera A. et al., Serotonergic system antagonists target breast tumor initiating cell and synergize with chemotherapy to shrink human breast tumour xenografts, *Oncotarget* 2017; 8: 321010 – 32116.
30. Hallett R.M., Girgis – Gabardo A.S., Gwynne W.D., Giacomelli A.O., Bussan J.N. et al., Serotonin transporter antagonists target tumor – initiating cells a transgenic mouse model of breast cancer, *Oncotarget* 2016; 7: 53137-53152
31. Haoula Z., Salman M., Atiomo W., Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome, *Human Reproduction* 2012; 17: 1322 – 1331.
32. Hadad S.M., Fleming S., Thompson A.M., Targeting AMPK: a new therapeutic opportunity in breast cancer, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2008; 67: 1 – 10.
33. Hamelers I.H., Steenbergh P.H., Interactions between estrogen and insulin-like growth factor signaling pathways in human breast tumor cells, *Endocr. Relat. Cancer* 2003; 10 (2): 331 – 345.
34. Hill D.M., Frash T., Xiang S., Yuan L., Duplessis T., Mao L., Molecular mechanisms of melatonin anticancer effects, *Integ. Cancer. Ther.* 2008; 8: 337 – 346.
35. Horseman N.D., Collier R.J., Serotonin: a local regulator in the mammary gland epithelium, *Annu Rev. Anim. Biosci.* 2014; 2: 353 – 374.
36. Itoh S., Itoh F., Implication of TGF- β as a survival factor during tumour development, *J. Biochem.* 2012; 151: 559 – 562.
37. Jakiel G., HRT – importance of the way of application?, *Menopause Rev.* 2013; 12: 449 – 452.
38. Kajdaniuk D., Marek B., Kos-Kudła B., Buntner B., Żwirska-Korczala et al., Growth hormone and its interactions with selected parameters' hormonal status in premenopausal women after breast cancer mastectomy supplemented with chemotherapy, *Wiad. Lek.* 2000; 53: 283 – 287.
39. Kalinowski P., Bojakowska U., Kowalska M., Hormonal and reproductive risk factors in group of patients with breast neoplasms. *Journal of Education, Health and Sport* 2017; 7: 11 – 20.
40. Kapoor S., Emerging anticarcinogenic effects of fluoxetine besides its role in the treatment of breast cancer, *Tumori Biol.* 2012; 33: 1279 – 1285.

41. Kruk J., Association of lifestyle and other risk factors with breast cancer according to menopausal status: a case – control study in the Region of Western Pomerania (Poland), *Asian Pacific J. Cancer Prev.* 2007; 8: 513 – 424.
42. Laskov I., Drudi L., Beauchamp M.C., Yasmien A., Ferenczy A. et al., Antidiabetic doses of metformin decreases proliferation markers in tumours of patients with endometrial cancer, *Gynecol. Oncol.* 2014; 134: 607 – 614.
43. Lee M.S., Hsu C.C., Wahqvist M.I., Tsai H.N., Chang Y.H., Huang Y.C., Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese: a retrospective population prospective cohort study of 800 000 individuals, *BMC Cancer* 2011; 11: 20 – 26.
44. Lenert – Lipińska M., Matyjaszek – Matuszek B., Woniakowska E, Solski J., Tarach J.S. et al., Polycystic ovary syndrome: clinical implication in perimenopause, *Menopausal Rev.* 2014; 13(6): 348 – 351.
45. Leśniak B., Krasomski G., Oszukowski P., Stetkiewicz T., Woźniak P., Endometrial and cervical cancer: incidence and mortality among women in the Lodz region, *Menopause Rev.* 2015; v. 14: 192 – 195.
46. Mashakk A.M., Nommsen – Rivers L.A., Hernandez L.L., Dewey K.S., Chantry C.J. et al., Serotonin transport and metabolism in the mammary gland modulates secretory activation and involution, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95(10): 837-846.
47. Milewicz T., Kołodziejczyk J., Basta A., Kurek S., Sztafko K. et al., Growth hormone induced local insulin – like growth factors I (IGF-I) secretion by human breast cancer explants, *Pol. J. Gynaecol. Investigation* 2001; 4: 61 – 65.
48. Milewicz T., Kiałka M., Ociepka A., Krzysiek J., Metformin – prospective new drug in the therapy of gynecological neoplasms, *Przegl. Lek.* 2013; 70: 81 – 84.
49. Mundhenke C., Maass N., Jonat W., Fried A., FGF-2 Interaktionen in Mamakarzinomen und gesundem Brustdrüsengewebe, *Geburtsh. Frauenheilk.* 2000; 62: 962 – 966.
50. Olejek A., Olszak-Wąsik K., Orzelski T., Nowak L., Zamłyński J., Lange D., Endometrial carcinoma in 25 year – old patient, Case report. *Ginekol. Pol* 2012; 83: 224 – 228.
51. Otrębowska A.S., Sajdak S., Hperplasio of endomentrii. Diagnostic and therapy, *Contemporary Oncol.* 2000l 3: 111 – 113.
52. Pałubska S., Adamiak – Godlewska A., Winkler I., Romanek – Piva K., Rechberger T. et al., Hyperprolactinaemia – a problem in patients from the reproductive period to the menopause, *Menopause Rev.* 2017; 16: 1 – 7.

53. Pawławska M., Markowska A., The influence of metformin in the etiology of selected cancers, *Contemporary Oncology* 2012; 16(3): 221 – 229.
54. Pai V.P., Marshall A.A., Hernandez L.L., Buckley A.R., Horseman N., Altered serotonin physiology in human breast cancers favours paradoxical growth and cell survival, *Breast Cancer Res.* 2009; 11: 1 – 7.
55. Pao V.P., Horesman V.D., Multiple cellular responses to serotonin contribute to epithelial homeostasis, *Plos One* 2011; [^](2): 1 – 10, e17028.
56. Peyrat J.P., Bonneterre J., Hecquet B., Hennin P., Louchez M.M. et al., Plasma insulin-like growth factor I (IGF-I) concentrations in human breast cancer, *Eur. J. Cancer* 1993; 29A: 492 – 497.
57. Pollak M.N., Endocrine effects of IGF-I on normal and transformed breast epithelial cells: potential relevance to strategies for breast cancer treatment and prevention, *Breast Cancer Res. Treat.* 1998; 47: 209 – 217.
58. Renoir J.A., Estradiol receptors in breast cancer cells: associated co - factor as targets for new therapeutic approaches, *Steroids* 2012; 72: 1249 – 1261.
59. Rice M.S., Tworoger S.S., Rosner B.A., Pollak M.N., Hankinson S.E., Tamimi R.M., Insulin – like growth factor – 1, insulin – like growth factor – binding protein – 3, growth hormones, and mammographic density in the Nurses' Health Studies, *Breast Cancer Res. Treat.* 2012; 136: 805 – 812.
60. Rinaldi S., Peeters P.H.M., Berrino F., Dossus C., Biessy C. et al., IGF-I, IGFB-3 and breast cancer risk in women: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC), *Endocrine – Related Cancer* 2006; 13: 593 – 605.
61. Sardstein R., Friedman Y., Attias – Geva Z., Fishman A., Bruchim I. et al., Metformin downregulates the insulin / IGF – 1 signaling pathway and inhibits different uterine serous carcinoma (UGC) cell proliferation and migration in o53 – dependent a or – independent manner, *PLos One* 2013; 8: e61537.
62. Sarrouike D., Clarhaut J.M., Defamie N., Mesnil M., Serotonin and cancer: What is the link?, *Curr. Molec. Med.* 2015; 15: 62 – 77.
63. Schindler A.E., Progestogen deficiency and endometrial cancer risk, *Maturitas* 2009; 4: 334 – 337.
64. Schön H.J., Schurz B., Wenzel R., Knogler W., B-endorphin, steroids, and prolactin, *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1993; 117: 248 – 253.

65. Schrauwen S., Coenegrachts L., Carraneo A., Hermans E., Lambrechts D. et al., The antitumor effect of metformin with and without carboplatin on primary endometrioid endometrial carcinoma in vivo, *Gynecol. Oncol.* 2015; 138(2): 378 – 382.
66. Shafiee M.N., Khan G., Ariffin R., Abu J., Chapman C., Deen S. et al., Preventing endometrial cancer risk in polycystic ovarian syndrome (PCOS) women: could metformin help?, *Gynecol. Oncol.* 2014; 132; 248 – 253.
67. Skasko E., Paszko Z., Kluska A., Relationships between the concentrations of epidermal growth factor, insulin-like growth factor-I, estrogens and progesterone receptors in women breast cancer, and the histologic type of tumor and its grade of malignancy, *Neoplasms* 2002; 52: 201-207.
68. Sobczuk K., Sobczuk A., New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its implications, *Menopausal Rev.* 2017; 16: 107 – 111.
69. Sobczuk A., Surkont G., Wilamowska A., Pertyński R., Influence of transdermal therapy on bleedings' profile and quality of life of perimenopausal women, *Menopausal Rev.* 2005; 4: 55 – 59.
70. Sobstyl M., Tkaczuk - Włach J., Sobstyl J., Jakiel G., Metabolic syndrome and polycystic ovarian syndrome, *Menopausal Rev.* 2011; 1: 74 – 78.
71. Szkodziak P., Czuczwar P., Woźniak S. et al., Health hazards in menopausal women with polycystic ovarian syndrome, *Contemporary Oncol.* 2013; 1: 57 – 62.
72. Sznurkowski J.J., Knapp P., Bodnar L., Bidziński M., Jach R. et al., Recommendations of the Polish Gynaecological Oncology Society for the diagnosis and treatment of endometrial cancer, *Curr. Gynecol. Oncol.* 2017; 15(1): 34 – 44.
73. Szymańska B., Grdyszewska A., Pabich J., Czajkowski K., Hyperplasia endometrii: the efficacy of treatment with natural intravaginal micronized progesterone, *Menopausal Rev.* 2006; 2: 75 – 79.
74. Stachowiak G., Zajac A., Pertyński T., Influence of polycystic ovarian syndrome on the process of menopause, *Menopausal Rev.* 2013; 2: 146 – 149.
75. Stanosz S., Żochowska E., Safranow K., Sieja K., Stanosz M. Influence of modified transdermal hormone replacement therapy on the concentrations of hormones, growth factors, and bone mineral density in women with osteopenia. *Metabolism Clinical and Experimental* 2009; 58: 1-7.
76. Stull M., Wood T.L., Expression of the IGFs, IGF-IR and IGFBPs in the normal mammary gland and breast, *Breast Disease* 2003; 17: 15 – 26.

77. Xie Y., Wang Y.L., Yu L., Hu Q., Zhang J.K., Liao Q.P., Metformin promotes progesterone receptor expression via inhibition of mammalian target of rapamycin (mTOR) in endometrial cancer cells, *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2011; 126: 113 – 120.
78. Tan A.R., Aleje G., Reiss M., Transforming growth factor-[beta] signaling: emerging stem cell target in metastatic breast cancer?, *Breast Cancer Research and Treatment* 2009; 115: 453 – 496.
79. Tenhagen M., van Diest P.J., Ivanova I.A., van der Wall E., van der Groep P., Fibroblast growth factor receptor in breast cancer: expression, downstream effects, and possible drug targets, *Endoc. Relat. Cancer* 2012; 19: R115 – R129.
80. The Rotterdam ESHRE/ASRM – sponsored PCOS Consensus Workshop Group, *Fertil Steril.* 2004; 81: 19 - 25.
81. Tkaczuk – Włach J., Sobstyl B., Jakiel S., Androgens in the postmenopause, *Menopausal Rev.* 2013; 12: 180 – 184.
82. Weihua Z., Saji S., Makinen S. et al., Estrogen receptor (ER) β , a modulator of ER α in uterus, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 11: 5936n – 5941.
83. Viswanathan A., Schernhammer E.S., Circulating melatonin and the risk of breast and endometrial cancer in women, *Cancer Lett.* 2009; 281: 1 – 7.
84. Yu J., Ustach C., Kim H.R., Platelet – derived growth factor signaling and human cancer, *J. Biochem. Mol. Biol.* 2003; 36: 49 = 59.
85. Zhou T., Duan J., Weng Y., et al. Fluoxetine synergy's with anticancer drugs to overcome multidrug resistance in breast cancer cells, *Tumour Biol.* 2012; 33: 1299 – 1306.

J. von Mach-Szczyński