

BADANIA ROZPOZNAWCZE NAD CZĘSTOŚCIĄ WYSTĘPOWANIA CHOROBY NOWOTWOROWEJ JAJNIKÓW PO UPRZEDNIEJ STYMULACJI HORMONALNEJ

EXPLORATORY STUDY ON THE PREVALENCE OF OVARIAN CANCER AFTER PRIOR HORMONAL STIMULATION

Maria Połocka-Molińska¹, Amelia Kupriańczyk², Katarzyna Plagens-Rotman³

¹Katedra Zdrowia Matki i Dziecka, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²absolwentka Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³Katedra Zdrowia Matki i Dziecka, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

DOI: <https://doi.org/10.20883/ppnoz.2017.10>

STRESZCZENIE

Wstęp. Do czynników zwiększających ryzyko zachorowania na nowotwór jajnika zalicza się: czynniki genetyczne, środowiskowe, przebyte choroby, narażenie na działanie talku i azbestu. Do czynników tych włącza się także dużą ilość przebytych owulacji. Stymulacja owulacji jest etapem leczenia niepłodności. Ma na celu pozyskanie dojrzałych komórek jajowych o wysokim potencjale reprodukcyjnym.

Cel. Celem niniejszej pracy była analiza występowania nowotworu jajnika po wcześniejszej indukcji owulacji u kobiet, które borykają się z – można powiedzieć – chorobą cywilizacyjną, jaką jest niepłodność. Cel główny pracy osiągnięto dzięki uzyskaniu odpowiedzi na pytania: czy indukcja owulacji zwiększa ryzyko zachorowania na nowotwór jajnika? Który rodzaj stymulacji ma znaczący wpływ na ryzyko zachorowania? Jakie są najczęściej pojawiające się czynniki u kobiet z nowotworem jajnika po wcześniejszej stymulacji owulacji?

Wyniki. W wyniku analizy nie zaobserwowano znamiennej statystycznie zależności między ryzykiem raka jajnika a wcześniejszą stymulacją. Brak owulacji i wynikające z tego niepłodność lub niska płodność nie przyczyniają się do zwiększenia ryzyka zachorowania na nowotwór jajnika. Większą rolę odgrywają predyspozycje genetyczne, przeszłość położnicza oraz niestosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych.

Wnioski. Częstość występowania raka jajnika wzrasta wraz z wiekiem. Jajnik jest tkanką bardzo wrażliwą na działanie różnych czynników. Przyczyna zachorowania na nowotwór jajnika nie jest do końca znana. Niniejsze wyniki wskazują na to, że jest wiele innych czynników, które predysponują do zachorowania na nowotwór jajnika.

Słowa kluczowe: rak jajnika, stymulacja jajników.

ABSTRACT

Introduction. To an increased risk of developing ovarian cancer include many factors such as genetic factors, environmental, medical history, exposure to talc and asbestos. In among them is also a large number of completed ovulation. Stimulation of ovulation infertility treatment is a stage. It aims to acquire mature oocytes with high reproductive potential.

Aim. The aim of this study was to determine the prevalence of ovarian cancer for early induction of ovulation in women who are facing, we can say that the disease of civilization which is infertility. The main objective of the work was carried out by obtaining answers to the questions: whether the induction of ovulation increases the risk of ovarian cancer, which type of stimulation has a significant impact on the risk, usually appearing factors in women with ovarian cancer after prior stimulation of ovulation.

Results. As a result of analysis, there was no statistically significant relationship between the risk of ovarian cancer, and the early stimulation. Lack of ovulation and the consequent infertility or low fertility do not contribute to an increased risk of developing ovarian cancer. Play a greater role genetic predisposition, past obstetric and do not use oral contraceptives.

Conclusions. The incidence of ovarian cancer rises with age. The ovary tissue is very sensitive to various factors. The reason of developing ovarian cancer is not fully known. These results indicate that there are many other factors that predispose to cancer of the ovary.

Keywords: ovarian cancer, ovarian stimulation.

Wstęp

W Polsce co roku diagnozowanych jest około 3 tys. nowych zachorowań na raka jajnika; dwie trzecie chorych kobiet umiera. Biorąc pod uwagę pięcioletnie przeżycie, jest to najgorzej rokujący nowotwór narządów płciowych. Duża większość z tych zachorowań pojawia się przypad-

kowo. Badania pokazują, że tylko 5–10% zachorowań ma podłoże dziedziczne, powiązane z predyspozycją rodzinną. W tym przypadku najczęściej przyczyną są mutacje w genach BRCA1 i sporadycznie w BRCA2. Rak jajnika rozwija się przede wszystkim u kobiet powyżej 45. roku życia, a szczyt zachorowań przypada zaraz po menopauzie.

W Polsce średni wiek kobiet chorujących na złośliwe nowotwory jajnika wynosi mniej więcej 55–60 lat. Natomiast guzy graniczne wykrywa się u kobiet o 10 lat młodszych. W USA i w innych krajach Europy obserwuje się stabilizację liczby nowych zachorowań [1].

Podczas cyklu miesięczkowego dochodzi do proliferacji nabłonka pokrywającego jajnik, a tym samym do nieodwracalnych zmian naprawczych nabłonka po ustąpieniu owulacji, co przyczynia się do tworzenia torbieli inkluzyjnych. W torbielach inkluzyjnych mogą być obecne komórki różniące się w kierunku nabłonka jajowodu, endometrium, a także szyjki macicy. Nabłonek pokrywający jajnik w fizjologicznych warunkach jest strukturą bardzo czułą i wrażliwą, która reaguje na działanie gonadotropin oraz hormonów płciowych [2].

Dotychczas nieznana jest etiologia raka jajnika. Sądzi się, że interakcje genetyczne, hormonalne i środowiskowe odpowiedzialne są za neogenezę w jajniku. Przede wszystkim wśród czynników ryzyka zachorowania stwierdza się dużą ilość przebytych owulacji [3], endometriozę narządów płciowych [4], infekcję wirusem przyusznic, dietę bogatotłuszczową [5], a zarazem ubogowarzynną. Również do czynników ryzyka należy dodać narażenie na działanie talku i azbestu. Trzeba natomiast zaznaczyć, iż antykoncepcja hormonalna oraz hormonalna terapia zastępcza zmniejszają ryzyko zachorowania na nowotwór jajnika [6]. Badania wykazują protekcyjne działanie ciąży i laktacji poprzez zablokowanie owulacji [7]. Pomijając czynniki karcynogenne takie jak: czynniki genetyczne, środowiskowe czy dotyczące stylu życia, należy wziąć pod uwagę to, że bardzo ważną rolę zarówno w zwiększeniu, jak i zmniejszeniu ryzyka odgrywa gospodarka hormonalna kobiecego ustroju, która ma związek z ilością przebytych owulacji oraz ze zmianami w surowiczym stężeniu gonadotropin [2].

Proces stymulacji jajczkowania jest ściśle związany z intensywną proliferacją nabłonka pokrywającego jajnik. Najnowsze badania wykazują, że gonadotropiny, oprócz działania endokrynnego, odgrywają istotną rolę w regulacji proliferacji różnego typu komórek nowotworowych, w tym także raka jajnika. Rak jajnika może się rozwinąć w trakcie lub po terapii gonadotropinami stymulującymi owulację.

W indukcji jajczkowania wykorzystuje się gonadotropiny lub leki wpływające na uwalnianie gonadotropin, które powodują stymulację rozwoju pęcherzyków jajnikowych oraz produkcję hormonów sterydowych. Znanymi jest kilkadziesiąt przypadków rozwoju guzów jajnika po uprzedniej stymulacji owulacji za pomocą gonadotropin. Pod kątem histologicznym były to guzy o granicznej złośliwości, raki surowicze, endometrioidalne, jasnokomórkowe.

Wg badań u kobiet, u których zastosowano indukcję owulacji, wzrasta ryzyko rozwoju raka jajnika o 2,8 razy, a o 4,0 razy zwiększa się ryzyko powstania guzów o granicznej złośliwości.

Teoria nieustannej owulacji została opracowana przez Fathalla w 1971 roku. Jej głównym przesłaniem jest fakt, iż w trakcie owulacji pękający pęcherzyk powoduje degradację nabłonka jajnika, który następnie ulega regeneracji. Niszczenie nabłonka jest czynnikiem „stresogennym”, co może przyczyniać się do błędów replikacji DNA w procesie proliferacji komórek, które służą do zagojenia się ran. Teoria nieustannej owulacji zakłada, iż im więcej występuje cykli owulacyjnych, tym więcej proliferujących komórek, a tym samym możliwych błędów replikacji. Co za tym idzie – zwiększa się ryzyko rozwoju raka jajnika.

Cel pracy

Celem pracy była analiza występowania nowotworów jajnika po wcześniejszej stymulacji owulacji.

Cel główny realizowano, uzyskując odpowiedzi na następujące pytania:

1. Czy indukcja owulacji wpływa na występowanie nowotworu jajnika?
2. Jaki rodzaj stymulacji na największy wpływ na występowanie nowotworu jajnika?
3. Jakie czynniki najczęściej występują u kobiet z nowotworem jajnika z uwzględnieniem stymulacji?

Dla potrzeb analizy statystycznej sformułowano następujące hipotezy badawcze:

1. Wśród kobiet poddanych indukcji owulacji częściej obserwuje się występowanie nowotworu jajnika.
2. Im starsza kobieta w momencie rozpoczęcia indukcji owulacji, tym częściej obserwuje się występowanie nowotworu jajnika.
3. Im dłuższy zastosowany protokół indukcji owulacji, tym częściej wśród kobiet poddanych stymulacji jajnika występuje nowotwór jajnika.
4. Nowotwory jajnika częściej dotyczą kobiet, które nie rodziły dzieci.
5. Wśród kobiet, u których w rodzinie występowały choroby nowotworowe, częściej obserwuje się występowanie nowotworów jajnika.

Materiał

Badaniami objęto 131 kobiet hospitalizowanych w Ginekologiczno-Położniczym Szpitalu Klinicznym w Poznaniu. Badania przeprowadzono od marca 2014 do kwietnia 2015 roku. Dokonano doboru celowego do grupy badawczej, gdyż do badań zakwalifikowano tylko pacjentki z rozpoznaniem nowotworem jajnika oraz pacjentki borykające się

z problemem niepłodności, u których wykonano stymulację owulacji. Udział kobiet w badaniach był dobrowolny i anonimowy. Respondentki zapoznano z celem przeprowadzonych badań, poinformowano o sposobie wypełniania kwestionariusza ankiety oraz zapewniono o całkowitej anonimowości. Respondentki odpowiadały na zamieszczone w ankiecie pytania, a wyniki badań zebrano i opisano w tabelach i przedstawiono w formie wykresów kołowych.

Grupę badawczą stanowiły kobiety w wieku od 24 do 70 lat. Średni wiek wynosił 45 lat. Najliczniejszą grupę stanowiły pacjentki w wieku 54 (8%), 56 (8%) oraz 67 (8%) lat. Najmniej liczną grupę stanowią pacjentki w wieku od 24 do 26 lat (0%) oraz od 59 do 64 lat (1%).

Z analizy statystycznej wynika, że najwięcej pacjentek – 42 (32%) – posiadało wykształcenie wyższe I stopnia. Natomiast 33 pacjentki (25%) miały wykształcenie średnie, 31 (24%) – wykształcenie wyższe II stopnia, a 14 (11%) – wykształcenie podstawowe. Najmniej respondentek – 11 (8%) – miało wykształcenie zasadnicze zawodowe.

Najwięcej respondentek – 46 (35%) – pochodziło ze wsi. Natomiast 36 kobiet (27%) pochodziło z miast do 25 tys. mieszkańców, 19 kobiet (15%) mieszkało w miastach powyżej 100 tys. mieszkańców, 18 pacjentek (14%) przynależało do miast do 50 tys. mieszkańców. Najmniej respondentek, bo 12 (9%), zamieszkiwało miasta do 100 tys. mieszkańców.

W prezentowanych badaniach największą grupę stanowiły kobiety zamężne – 78 (60%), rozwódki – 36 (27%), panny – 17 (13%).

Metody

Do przeprowadzenia badania koniecznym było przygotowanie narzędzia badawczego. W związku z tym został skonstruowany autorski kwestionariusz ankiety.

Przy opracowywaniu narzędzia badawczego starano się uwzględnić wymogi formalne określone przez literaturę metodologiczną i powiązać konstruowane pytania z głównym problemem pracy.

W dobranej grupie kobiet założono uzyskanie za pomocą kwestionariusza ankiety informacji pozwalających na przeanalizowanie występowania nowotworów jajnika po wcześniejszej stymulacji owulacji.

Kwestionariusz ankiety zawiera trzy części. Pierwsza część dotyczy danych społeczno-demograficznych – w tym miejscu pojawiły się informacje na temat wieku, miejsca zamieszkania, wykształcenia, wyuczonego zawodu, rodzaju wykonywanej pracy, stanu cywilnego. Druga część ankiety to pytania o przeszłość ginekologiczno-położniczą. Znalazły się tu informacje na temat cyklu miesięczkowego, regularności miesiączek, charakteru miesiączek, stosowania antykoncepcji oraz używek, przebytych ciąży, porodów i sposobu ich ukończenia. Zawarto tu również pytania odnoszące się do niepłodności, tj. o stymulację, sposoby i formy stymulacji oraz o czas stosowania indukcji owulacji. Trzecia część ankiety zawiera pytania kliniczne: o rok życia danej respondentki, w którym zdiagnozowano nowotwór, o rodzaj nowotworu, o to, ile czasu minęło od stosowania stymulacji do zachorowania na nowotwór, jakie towarzyszyły objawy, o predyspozycje genetyczne.

Uzyskane informacje zostały opracowane za pomocą wykresów; podano przy tym wartości procentowe.

Wyniki badań i ich omówienie

Analiza danych z **tabeli 1** pokazuje, że najwięcej ankietowanych kobiet – 32 (24,43%) – było w wieku 31–40 lat oraz 51–60 lat. Natomiast 28 kobiet (21,37%) miało 41–50 lat. Następną grupą to kobiety w wieku 61–70 lat, było ich 20, co stanowiło 15,27%; 19 respondentek (14,50%) było w wieku 24–30 lat.

W badanej grupie najwięcej respondentek – 46 (35,1%) – mieszka na wsi. Nieco mniej, bo 36 (27,5%), ankietowanych pochodzi z miast do 25 tys. mieszkańców. Znaczna część respondentek – 19 (14,5%) – mieszka w miastach powyżej 100 tys. mieszkańców. Natomiast 18 kobiet (13,7%) zamieszkuje miasta do 50 tys. mieszkańców. W miastach do 100 tys. mieszkańców żyje 12 ankietowanych kobiet (9,1%) (**Tabela 2**).

Tabela 1. Populacja ankietowanych w grupach wiekowych

Przedziały wiekowe (lata)	N	%
24–30	19	14,5
31–40	32	24,4
41–50	28	21,4
51–60	32	24,4
61–70	20	15,3
Razem	131	100,0

Tabela 2. Miejsce zamieszkania

Miejsce zamieszkania	N	%
Miasto do 100 tys. mieszkańców	12	9,1
Miasto do 25 tys. mieszkańców	36	27,5
Miasto do 50 tys. mieszkańców	18	13,7
Miasto powyżej 100 tys. mieszkańców	19	14,5
Wieś	46	35,1
Razem	131	100%

Tabela 3. Wykształcenie

Wykształcenie	N	%
Podstawowe	14	10,7
Średnie	33	25,2
Wyższe I stopnia	42	32,1
Wyższe II stopnia	31	23,7
Zasadnicze zawodowe	11	8,4
Razem	131	100,0

Tabela 4. Rodzaj wykonywanej pracy

Rodzaj wykonywanej pracy	N	%
Osoba bezrobotna	25	19,1
Praca fizyczna	38	29,1
Prowadzenie gospodarstwa	4	3,1
Praca umysłowa	64	48,9
Razem	131	100

Tabela 5. Stan cywilny

Stan cywilny	N	%
Mężatka	78	59,5
Panna	17	13
Rozwódka	36	27,5
Razem	131	100,0

W badanej grupie 42 kobiety (32,1%) mają wykształcenie wyższe I stopnia, 33 (25%) – wykształcenie średnie, a 31 osób (23,7%) legitymowało się wykształceniem wyższym II stopnia. Nieco mniej ankietowanych, bo 14 osób (10,7%), zakończyło edukację na szkole podstawowej. Najmniej osób z badanych – 11 (8,4%) – ma wykształcenie zasadnicze zawodowe (**Tabela 3**).

Analiza danych z **tabeli 4** pokazuje, że aż 64 respondentki (48,9%) wykonują pracę umysłową. Pracę fizyczną wykonuje 38 osób (29,1%), natomiast 25 ankietowanych pacjentek (19,1%) to osoby bezrobotne. Tylko 3,1% (4 respondentki) zaznaczyło, że prowadzą gospodarstwo rolne.

Z badań przeprowadzonych na respondentkach wynika, iż najwięcej z nich, bo aż 78 (59,5%), to kobiety za-

mężne, 36 ankietowanych (27,5%) to rozwódki. Najmniej, bo 17 (13%), badanych pozostaje pannami (**Tabela 5**).

Analiza danych **tabeli 6** wykazuje, iż 63 badanych kobiet (48%) stosuje używki, natomiast 68 (52%) nie stosuje żadnych używek.

Analiza stosowania używek pokazuje, że najwięcej ankietowanych – 67 (51,1%) – nie stosuje używek. Aż 34 kobiety (25,9%) palą papierosy, natomiast 28 ankietowanych (21,4%) pije mocną kawę. Zaledwie 2 badane (1,6%) często zażywają leki przeciwbólowe (**Tabela 7**).

Dokonując analizy czasu stosowania używek, wykazano, że najwięcej ankietowanych, bo 68 (52%), nigdy nie stosowało używek. Niewielka liczba ankietowanych – 8 (6,1%) – stosuje używki od 10 lat. Tylko 5 ze 131 badanych respondentek (3,8%) zaczęło stosować używki 26 lat temu.

Tabela 6. Stosowanie używek

Stosowanie używek	N	%
Nie	68	52,0
Tak	63	48,0
Razem	131	100,0

Tabela 7. Rodzaj stosowanych używek

Rodzaj używek	N	%
Papierosy	34	25,9
Mocna kawa	28	21,4
Brak	67	51,1
Leki przeciwbólowe	2	1,6
Razem	131	100,0

Tabela 8. Długość stosowania antykoncepcji

Długość stosowania antykoncepcji	N	%
0,5 roku	1	0,8
1 rok	5	3,8
1,5 roku	2	1,6
2 lata	7	5,4
2,5 roku	3	2,3
3 lata	8	6,2
4 lata	4	3,2
5 lat	8	6,2
6 lat	7	5,4
7 lat	4	3,1
9 lat	4	3,1
10 lat	2	1,6
Brak	76	58,0
Razem	131	100,0

Z badań wynika, że 64 osoby (48,9%) stosują antykoncepcję, a 67 respondentek (51,1%) nie stosuje antykoncepcji.

Badania pokazują, że 58% (76 osób) ankietowanych nie stosuje antykoncepcji. Po 8 pań (6,2%) stosowało antykoncepcję przez 3 lata oraz przez 5 lat. Tylko po 7 respondentek (5,4%) korzystało z antykoncepcji przez okres 2 lat oraz 6 lat. Następnie dane jasno pokazują, iż 5 z przebadanych osób (3,8%) stosowało antykoncepcję zaledwie przez rok. Po 3,1% (po 4 respondentki) stosowało antykoncepcję przez: 4 lata, 7 lat oraz 9 lat. Jeszcze mniej, bo po 2 kobiety (1,6%), wspomagało się antykoncepcją przez okres 1,5 roku, 2,5 roku oraz 10 lat. Najmniej z przebadanych osób, bo tylko 1 (0,8%), stosowało antykoncepcję przez 0,5 roku (**Tabela 8**).

Połowa z respondentek zadeklarowała, że nie stosuje antykoncepcji. Natomiast te panie, które ją stosują, preferują antykoncepcję doustną jednofazową – 21 osób

(16,1%). W następnej kolejności wybierana jest antykoncepcja doustna dwufazowa – 14 respondentek (10,7%). Nieco mniej ankietowanych preferuje globulki dopochwowe oraz plastry antykoncepcyjne – po 13 osób (po 9,9%) z przebadanych 131 respondentek. Najmniej, bo tylko 2,3% – 3 respondentki – stosowało wkładkę domaciczną (**Tabela 9**).

Analiza danych **tabeli 10** wykazuje, że u największej liczby kobiet – 27 (20,7%) – do stymulacji jajników zastosowano GONALf. Decapeptyl stosowano u 16 badanych (12,3%). U 13 respondentek (9,9%) użyto Pergoveris i Menopur. W przypadku po 1 badanej (0,8%) użyto Cetrotide oraz Orgalutran.

Analiza badań pokazuje, że najczęściej nowotwór pojawiał się po 16 do 20 lat od stymulacji – u 5 badanych (3,8%). Po upływie od 1 do 5 lat od zakończenia stymulacji nowotwór pojawił się u 3 respondentek (2,3%), a po upływie 6 do 10 lat – u 1 kobiety (0,8%) (**Tabela 11**).

Tabela 9. Rodzaj stosowanej antykoncepcji

Rodzaj stosowanej antykoncepcji	N	%
Doustna jednofazowa	21	16,1
Doustna dwufazowa	14	10,7
Wkładka domaciczna	3	2,3
Plastry antykoncepcyjne	13	9,9
Globulki dopochwowe	13	9,9
Brak	67	51,1
Razem	131	100,0

Tabela 10. Rodzaj stosowanych leków do stymulacji

Rodzaj stosowanych leków do stymulacji	N	%
Decapeptyl	16	12,3
GONAL f	27	20,7
Pergoveris	13	9,9
Menopur	13	9,9
Cetrotide	1	0,8
Orgalutran	1	0,8
Brak	60	45,9
Razem	131	100,0

Tabela 11. Czas wystąpienia nowotworu od zakończenia stymulacji

Czas wystąpienia nowotworu od zakończenia stymulacji	N	%
1–5 lat	3	2,3
6–10 lat	1	0,8
11–15 lat	2	1,6
16–20 lat	5	3,8
Inne	0	0
Brak	120	91,7
Razem	131	100,0

W grupie ankietowanych, u których nie stwierdzono nowotworów, znalazło się 85,9% (N = 61) respondentek poddanych indukcji owulacji oraz 18,3% (N = 11), u których nie zastosowano tej metody leczenia. Wśród respondentek, u których wystąpił nowotwór jajnika, znalazło się 48,3% (N = 29) badanych niepoddanych stymulacji owulacji oraz 7,0% (N = 5), u których zastosowano takie leczenie. Badane respondenci, u których wystąpił nowotwór piersi, to 21,7% (N = 13) ankietowanych niepoddanych leczeniu za pomocą indukcji owulacji oraz 7,0% (N = 5), u których zastosowano stymulację jajników. Pacjentki, u których stwierdzono raka szyjki macicy, to wyłącznie badane niepoddane leczeniu z wykorzystaniem indukcji owulacji.

Uzyskane w badaniu dane oraz wynik przeprowadzonego wnioskowania statystycznego przy założonym poziomie istotności $p < 0,05$ pozwalają na stwierdzenie,

że częściej z chorobami nowotworowymi borykają się kobiety, u których nie zastosowano leczenia metodą indukcji owulacji (**Tabela 12**).

W grupie ankietowanych kobiet, u których nie stwierdzono chorób nowotworowych, znalazło się 86,2% (N = 25) badanych poddanych stymulacji jajników po 30. roku życia oraz 85,7% (N = 36) poddanych tej metodzie leczenia przed 30. rokiem życia. Nowotwór jajnika wystąpił u co dziesiątej z badanych poddanych indukcji owulacji po 30. roku życia i 4,8% (N = 2) poddanych tej metodzie leczenia przed 30. rokiem życia. Wśród respondentek, u których stwierdzono nowotwór piersi, znalazło się 9,5% (N = 4) badanych poddanych stymulacji jajników przed 30. rokiem życia i 3,4% (N = 1) po 30. roku życia. W analizie uwzględniono tylko kobiety poddane stymulacji jajników (N = 71).

Uzyskane dane oraz wynik przeprowadzonego wnioskowania statystycznego na poziomie istotności $p < 0,05$

Tabela 12. Indukcja owulacji a występowanie chorób nowotworowych

	Nie stosowano indukcji owulacji		Stosowano indukcję owulacji	
	N	%	N	%
Nie wystąpiła choroba nowotworowa	11	18,3	61	86,0
Wystąpił nowotwór jajnika	29	48,3	5	7,0
Wystąpił nowotwór piersi	13	21,7	5	7,0
Wystąpił rak szyjki macicy	7	11,7	0	0
Ogółem	60	100,0	71	100,0

$\chi^2 = 61,731$; $p < 0,05$; ($p < 0,001$) IS*

* istotne statystycznie

Tabela 13. Wiek kobiet w momencie rozpoczęcia indukcji owulacji a występowanie nowotworów

	Przed 30. rokiem życia		Po 30. roku życia	
	N	%	N	%
Nie wystąpiła choroba nowotworowa	36	85,7	25	86,2
Wystąpił nowotwór jajnika	2	4,8	3	10,3
Wystąpił nowotwór piersi	4	9,5	1	3,4
Ogółem	42	100,0	29	100,0

$\chi^2 = 1,659$; $p > 0,05$; ($p = 0,436$) NS*

*nieistotne statystycznie

pozwalają na stwierdzenie, że wiek kobiet w momencie rozpoczęcia stymulacji jajników nie jest czynnikiem wpływającym na występowanie chorób nowotworowych, w tym nowotworu jajnika (**Tabela 13**).

W grupie ankietowanych kobiet, u których nie wystąpiła choroba nowotworowa, znalazły się wszystkie ankietowane, u których zastosowano protokół ultrakrótki, a także większość badanych, u których zastosowano protokół długi (N = 15; 93,8%) oraz 78,9% (N = 45) z wykorzystanym protokołem krótkim. Ankietowane ze zdiagnozowanym nowotworem jajnika to 8,8% (N = 5) badanych po zastosowaniu indukcji jajników z wykorzystaniem protokołu krótkiego i 6,3% (N = 1) z protokołu długiego. Nowotwór piersi oraz raka szyjki macicy dotyczył wyłącznie respondentek z zastosowanym protokołem krótkim (N = 6; 10,5% dla nowotworu piersi i N = 1; 1,8% dla raka szyjki macicy). W analizie uwzględniono tylko ankietowane, które leczono z wykorzystaniem stymulacji jajników z zastosowaniem protokołu długiego, krótkiego lub ultrakrótkiego.

Uzyskane dane oraz wynik wnioskowania statystycznego na poziomie istotności $p < 0,05$ pozwalają na stwierdzenie, że rodzaj zastosowanego protokołu stymulacji jajników nie ma wpływu na występowanie chorób nowotworowych, w tym nowotworu jajnika (**Tabela 14**).

Wśród ankietowanych, u których nie wystąpiła choroba nowotworowa, znalazło się 71,2% (N = 47) badanych, które były w ciąży oraz 38,5% (N = 25) niebędących w ciąży. Nowotwór jajnika wystąpił w przypadku 29,2% (N = 19) respondentek, które nie były w ciąży oraz 22,7% (N = 15) będących w ciąży przynajmniej raz. W grupie ankietowanych kobiet, u których wystąpił nowotwór piersi, znalazło się 21,5% (N = 14) badanych niebędących w ciąży oraz 6,1% (N = 4) mających doświadczenie bycia w ciąży. Rak szyjki macicy dotyczył wyłącznie respondentek niebędących w ciąży (**Tabela 15**).

W grupie ankietowanych kobiet, u których nie wystąpiły choroby nowotworowe, znalazło się 62,9% (N = 39) badanych niemających w swej rodzinie przypadków chorób nowotworowych oraz 47,8% (N = 33) mających w swej rodzinie osoby, które chorowały na nowotwory. Wśród kobiet, u których stwierdzono nowotwór jajnika, znalazło się 33,3% (N = 23) ankietowanych mających w swej rodzinie osoby, które chorowały na nowotwory oraz 17,7% (N = 11), które odpowiedziały, że w ich rodzinach nie występowały choroby nowotworowe. Nowotwór piersi dotyczył 16,1% (N = 10) respondentek, które odpowiedziały, że w ich rodzinach nie występowały choroby nowotworowe oraz 11,6% (N = 8), które uznały, że choroby takie wystąpiły. W grupie kobiet z rakiem szyjki macicy znalazło się 7,2% (N = 5) ankietowanych, u których w rodzinie wystą-

Tabela 14. Rodzaj protokołu stymulacji jajników a występowanie nowotworów

	Zastosowano protokół długi		Zastosowano protokół krótki		Zastosowano protokół ultrakrótki	
	N	%	N	%	N	%
Nie wystąpiła choroba nowotworowa	15	93,8	45	78,9	1	100
Wystąpił nowotwór jajnika	1	6,2	5	8,8	0	0
Wystąpił nowotwór piersi	0	0	6	10,5	0	0
Wystąpił rak szyjki macicy	0	0	1	1,8	0	0
Ogółem	16	100,0	57	100	1	100,0

$\chi^2 = 2,085$; $p > 0,05$; ($p = 0,912$) NS*

* nieistotne statystycznie

Tabela 15. Przebiecie ciąży a występowanie nowotworu

	Była w ciąży		Nie była w ciąży	
	N	%	N	%
Nie wystąpiła choroba nowotworowa	47	71,2	25	38,5
Wystąpił nowotwór jajnika	15	22,7	19	29,2
Wystąpił nowotwór piersi	4	6,1	14	21,5
Wystąpił rak szyjki macicy	0	0	7	10,8
Ogółem	66	100,0	65	100,0

pięty nowotwory oraz 3,2% ($N = 2$), u których w rodzinie nie występowały choroby nowotworowe.

Na podstawie danych, jakie uzyskano w badaniu, oraz wyniku przeprowadzonego wnioskowania statystycznego przy poziomie istotności $p < 0,05$ można stwierdzić, że występowanie chorób nowotworowych wśród członków rodziny nie ma istotnego wpływu na występowanie nowotworów u badanych kobiet.

Dyskusja

Pewna część komórek nabłonkowych, które pokrywają jajnik, może także ulegać wgłębieniu w podścielisko jajnika pod postacią torbieli. Coraz więcej wgłębień pojawia się wraz z wiekiem, co może doprowadzić do powstania torbieli jajnika, a następnie przekształcenia się jej w raka jajnika.

Epidemiologiczne obserwacje na przestrzeni ostatniego stulecia wskazują na adekwatność tej teorii. Zaobserwowano i odnotowano u kobiet wzrost liczby owulacji, co spowodowało znaczny wzrost częstości występowania guza jajnika [8]. Badania wykazują, że w XIX wieku kobiety miały średnio 40–50 owulacji w ciągu życia (brak owulacji w czasie ciąży oraz podczas laktacji), natomiast dzisiejsze kobiety mają około 400 owulacji w ciągu życia.

Teoria gonadotropinowa, która została zaproponowana przez Cramera i Welcha w 1983 roku, mówi, iż nadmierna stymulacja powierzchniowego nabłonka jajnika przez gonadotropiny może doprowadzić do transformacji nowotworowej. Za potwierdzeniem tej teorii przemawia fakt, że wzrostowi ryzyka wystąpienia raka jajnika towarzyszy wzrost poziomu gonadotropin w okresie pomenopauzalnym. Natomiast ryzyko wystąpienia raka jajnika w okresie ciąży i w czasie stosowania antykoncepcji hormonalnej zmniejsza się dzięki temu, że maleje poziom krążących gonadotropin we krwi (za wyjątkiem β hCG w okresie ciąży). Również narażone na zachorowanie są kobiety z PCOS, u których często występuje wysoki stosunek LH/FSH [9].

Istnieją jednak badania, które nie wspierają teorii gonadotropinowej. Zgodnie z ww. teorią należałoby się spodziewać dużego wzrostu zachorowania na raka jajnika u kobiet poddanych zabiegowi zapłodnienia *in vitro*, jednak na chwilę obecną brak jest takich danych. Również mamy do czynienia z pewną sprzecznością: otóż kobiety karmiące piersią mają znacznie podwyższony poziom FSH, co kłóci się z danymi epidemiologicznymi, które mówią, że karmienie piersią wywołuje efekt protekcyjny. Mało tego – wśród pacjentek chorych na raka jajnika są takie, które mają znacznie obniżony poziom gonadotropin, a mimo wszystko chorują [8].

W niniejszej pracy analizowano zależność między częstością występowania choroby nowotworowej jajników a uprzednią stymulacją hormonalną. Jak wynika z przedstawionych wyżej wyników oraz wcześniej przeprowadzonych badań, niezmiernie trudne okazuje się uzyskanie wyników potwierdzających związek między tymi dwoma aspektami. Uzyskane wyniki przeprowadzonego badania za pomocą ankiety potwierdziły tylko część założonych hipotez, a dodatkowo pojawiły się korelacje, które są sprzeczne z założeniami.

Wyniki jasno pokazują, że odsetek kobiet, które zachorowały na nowotwór jajnika po wcześniejszej stymulacji hormonalnej, jest nieznaczny statystycznie.

Dotychczas opublikowano szereg podobnych badań, które są swego rodzaju potwierdzeniem wyżej wymienionych wniosków. Większość badań nie odnotowuje zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworu jajnika u kobiet, które wcześniej były leczone z powodu niepłodności. Jedno z nich to badanie z udziałem leczonych na niepłodność 10 358 kobiet w stanie Victoria w Australii. Z grupy badanych 5564 miały stymulację owulacji, a 4794 były leczone za pomocą IVF (*in vitro fertilization*). Analiza tego badania pokazuje, iż brak owulacji i wynikająca z tego niepłodność lub bardzo niska płodność nie przyczyniają się do zwiększonego ryzyka zachorowania na raka jajnika. Również inne pokrewne badania potwierdzają fakt, że nie istnieje związek między indukcją owulacji a rozwojem nowotworu jajnika [1, 10].

Przeprowadzone badania nie wskazują jednoznacznie na zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwór jajnika u kobiet, u których zastosowano terapię gonadotropinami. Franceschi i wsp. nie dowiedli roli leków indukujących owulację w procesie neogenezy raka jajnika. Jest wiele badań epidemiologicznych, w których uzasadniono brak zwiększonego ryzyka zachorowania na raka jajnika po wcześniejszej stymulacji jajnika [2].

Stymulacja jajnika jest zasadniczym etapem leczenia niepłodności. Jej celem jest uzyskanie dojrzałych komórek jajowych o wysokim potencjale reprodukcyjnym. Proces indukcji jajczkowania jest związany z intensywną proliferacją nabłonka pokrywającego jajnik. W związku z tym istnieją doniesienia zaprzeczające wyżej opisanym wynikom badań i podkreślające, iż gonadotropiny, które są stosowane w leczeniu niepłodności, mają nie tylko działanie endokrynne, ale biorą także udział w proliferacji różnego rodzaju komórek nowotworowych. W tym także mogą przyczynić się do zwiększenia ryzyka zachorowania na raka jajnika. O mechanizmie działania gonadotropin produkowanych przez tkankę nowotworową niewiele wiemy. Już od wielu lat jest poruszany problem indukcji procesu nowotworowego w jajniku przy zastosowaniu

gonadotropin. Eksperymenty z zastosowaniem linii komórkowej wykazały, że proliferacja w niewielkiej ilości linii komórkowych raka jajnika jest indukowana przez gonadotropiny. Natomiast analogi GnRH wykazują działanie antyproliferacyjne. Niezbędnym elementem pozwalającym ustalić wzajemne interakcje pomiędzy gonadotropinami a procesem karcynogenezy jest ocena ekspresji receptorów dla gonadotropin w fizjologicznym nabłonku pokrywającym jajnik w tkankach raka jajnika. Niektóre hipotezy zakładają, że nawet fizjologiczna owulacja może być jednym z czynników mutagennych, ponieważ uraz indukowany owulacją mógłby inicjować proces karcynogenezy. W wyżej wymienionym procesie tworzą się cysty inkluzyjne, w których zostają uwięzione nabłonkowe komórki, a konsekwencją tego może być zainicjowany proces karcynogenezy. Hudson i wsp. wnioskują, że ogniska atypii w torbielach inkluzyjnych mogą być prekursorami złośliwych procesów jajnika.

Owulacja mogłaby przyczynić się także do mutacji genu supresorowego p53, który jest zmianą molekularną najczęściej występującą w raku jajnika. Jednak jest wiele dowodów w piśmiennictwie, że nie ma związku między owulacją a mutacją genu p53. Istnieją badania, które wskazują na związek między terapią gonadotropinami, która ma na celu stymulację owulacji, a zachorowaniem na raka jajnika. Kliniczne obserwacje wskazują na to, że istnieje możliwość rozwoju raka jajnika podczas lub po terapii gonadotropinami.

Przeprowadzona przez Kuroda i wsp. metaanaliza zebranych 41 przypadków raka jajnika udowodniła, że rozwój guzów pojawił się po stymulacji owulacji. Były to guzy o granicznej złośliwości: raki surowicze, endometrioidalne, jasnokomórkowe [2]. Również badania przeprowadzone przez Shushan i wsp. u 200 chorych na nowotwory jajnika pokazały, że stosowanie menopauzalnych gonadotropin w stymulacji owulacji znacznie zwiększa ryzyko zachorowania. Głównie tyczy się to guzów o granicznej złośliwości [2].

W wynikach, jakie uzyskano w badaniu przeprowadzonym wśród respondentek, nie odnotowano zależności między wiekiem rozpoczęcia indukcji owulacji a zwiększonym ryzykiem zachorowania na nowotwór jajnika. Statystycznie nie ma znaczenia, w jakim wieku pacjentka rozpoczyna leczenie niepłodności za pomocą stymulacji owulacji.

Respondentki, które zachorowały na nowotwór jajnika, były narażone na szereg innych czynników, które wywołały efekt karcynogeny. Choroba nowotworowa jajnika częściej tyczyła się kobiet, które nigdy nie były w ciąży. Zachorowalność jest zdecydowanie częstsza u nieródek oraz u kobiet, które bardzo rzadko zachodziły w ciążę.

zę. Według danych z kontrolowanych badań klinicznych wskaźnik ryzyka dla kobiet, które nie były w ciąży i nie rodziły, wynosi 1,3. Ten czynnik szacunkowo odpowiada 5% przypadków raka jajnika. Natomiast przebycie czterech lub więcej porodów zdecydowanie obniżało ryzyko raka jajnika, przypuszcza się, że na skutek hamowania owulacji. Istnieje także zależność, o czym warto wspomnieć, między wcześniejszym menarche a późniejszym wystąpieniem nowotworu jajnika. W badaniach Franceschi i wsp. również udowodniono, że późny wiek menopauzy jest czynnikiem ryzyka dla wystąpienia raka jajnika. Współczynnik wielkości ryzyka u kobiet, u których wystąpiła menopauza przed 44. rokiem życia, między 45. a 52. i > 52. roku życia, wynosił odpowiednio: 1,4, 1,6 i 1,9. Nie były to wartości istotne statystycznie.

Również rodzaj zastosowanego protokołu stymulacji jajnika nie miał wpływu na większą zachorowalność na nowotwór jajnika. Najczęściej stosuje się protokół długi, polega on na podaniu aGnRH do momentu wytlumienia czynności przysadki mózgowej. Terapię należy rozpocząć od początku fazy folikularnej lub też od środka fazy lutealnej cyklu poprzedzającego stymulację. Od rodzaju agonisty, drogi podania, a także od zakładanych celów zależy czas na osiągnięcie desensybilizacji. Waha się od 7 do 14 dni [1].

Należy zaznaczyć, że rak jajnika jest głównie chorobą wieku około- i pomenopauzalnego. Fakt ten odzwierciedlają także wyniki niniejszej pracy. Około 80–90% raków jajnika pojawia się u kobiet po 40. roku życia, a tylko w 1% pojawia się przed 20. rokiem życia. Ostatnie dane epidemiologiczne wykazują, że rak jajnika najczęściej pojawia się w wieku 50–59 lat. Wiek w tym przypadku odgrywa znaczącą rolę i jest jednym z czynników, które predysponują i zwiększają ryzyko pojawienia się zmian karcynogennych.

Z analizy badań również wynika, że częściej na raka jajnika chorują kobiety, które mają lepsze warunki socjoekonomiczne. Udowodniono wieloma badaniami fakt, że kobiety, które mają lepsze warunki i są bardziej wykształcone, zdecydowanie częściej chorują na raka jajnika. Także większe ryzyko przypada na kobiety niezamężne, rozwiedzione lub będące w separacji małżeńskiej. W tym przypadku prawdopodobnie największą rolę odgrywa permanentny stres [1].

Podsumowując: bardzo trudnym zadaniem okazało się uzyskanie potwierdzenia założonych związków. Przede wszystkim respondentki leczone na niepłodność nie są w wieku, jaki predysponuje do zachorowania na nowotwór jajnika. Natomiast ankietowane, które zachorowały na nowotwór jajnika, nie miały styczności ze stymulacją

owulacji. Wyniki uzyskane w niniejszej pracy należy interpretować z pewną ostrożnością, ponieważ badane grupy osób z rakiem jajnika oraz po stymulacji owulacji pochodzą tylko z jednego poznańskiego szpitala, co uniemożliwia uogólnienie uzyskanych wyników na całą populację polską.

Wnioski

1. Wśród kobiet poddanych indukcji owulacji stwierdza się niewielką zapadalność na choroby nowotworowe, w tym nowotwory jajnika.
2. Wiek kobiet w momencie rozpoczęcia wdrożenia leczenia za pomocą indukcji jajników nie ma związku z zapadalnością na choroby nowotworowe, w tym nowotwory jajnika.
3. Rodzaj zastosowanego protokołu stymulacji jajników nie ma wpływu na występowanie chorób nowotworowych, w tym nowotworu jajnika.
4. Choroby nowotworowe częściej dotyczą kobiet, które nie były w ciąży.
5. Występowanie chorób nowotworowych u członków rodziny nie ma związku z częstotliwością występowania nowotworów u badanych kobiet.

Oświadczenia

Oświadczenie dotyczące konfliktu interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Źródła finansowania

Autorzy deklarują brak źródeł finansowania.

Piśmiennictwo

1. Markowska J. Ginekologia onkologiczna. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2006.
2. Nowak-Markwitz E, Jankowska A, Spaczyński M. Gonadotropiny a rak jajnika. Ginekol Pol. 2005;2:153–155.
3. Kędzia H, Kędzia W. Nowotwory narządów płciowych kobiety. Diagnostyka patomorfologiczna. Postępowanie kliniczne. Wrocław: Medpharm Polska; 2009.
4. Pisarska-Krawczyk M, Spaczyński M, Pisarski T. Nowotwory jajników. W: Pisarski T (red.). Fizjopatologia jajnika. Podręcznik dla lekarzy i studentów. Poznań: Termedia; 1988. 39–43.
5. Zatoński W. Europejski kodeks walki z rakiem. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie; 2011.
6. Wcisło G, Szczylik C (red.). Rak jajnika. Patobiologia, diagnostyka i przegląd współczesnych metod leczenia. Poznań: Termedia; 2011.
7. Słomko Z (red). Ginekologia. Warszawa: PZWL; 2008.
8. Fleming JS, Beaugié CR, Haviv I, Chenevix-Trench G, Tan OL. Incessant ovulation, inflammation and epithelial ovarian carcinogenesis: revisiting old hypotheses. Mol Cell Endocrinol. 2006;247(1–2):4–21.
9. Lukanova A, Kaaks R. Endogenous hormones and ovarian cancer: epidemiology and current hypotheses. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14(1):98–107.

10. Markowska A. Przegląd teorii rozwoju raka jajnika. Leptyna jako potencjalny czynnik biorący udział w karcynogenezie. *Nowotwory*. 2007;5:518–523.

Zaakceptowano do edycji: 2017–01–16
Zaakceptowano do publikacji: 2017–02–01

Adres do korespondencji:

Katarzyna Plagens-Rotman
Katedra Zdrowia Matki i Dziecka
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Polna 33, 60-535 Poznań
tel. kom.: 607 165 279
e-mail: plagens.rotman@gmail.com