

Przegląd znaczenia czynników prognostycznych wpływających na podjęcie decyzji o obustronnym usunięciu jajników podczas histerektomii wykonywanej z przyczyn nieonkologicznych

A review of the importance of prognostic factors influencing the decision on bilateral removal of ovaries during hysterectomy performed for non-oncological reasons

Anita Olejek, Małgorzata Cieślak-Steć, Bogdan Waksmański

Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach; kierownik Katedry: dr hab. med. Anita Olejek, prof. SUM

Przegląd Menopauzalny 2008; 6: 291–294

Streszczenie

Histerektomia jest najczęstszą niepołożniczą procedurą zabiegową wykonywaną u kobiet w wieku rozrodczym i okołomenopauzalnym. Usunięcie bądź pozostawienie jajników podczas histerektomii to problem w dalszym ciągu bardzo kontrowersyjny. Decyzja dotycząca rozległości zabiegu jest ułatwiona przy współistniejącej patologii jajników. Rozważając zakres operacji ginekologicznej, należy wziąć pod uwagę nie tylko aspekt medyczny, ale także jakość życia po zabiegu oraz życzenie pacjentki. W pracy omówiono liczne czynniki prognostyczne mające istotne znaczenie w podjęciu decyzji co do jednoczesnego usunięcia przydatków. Przedstawiono także ujemne strony przedwczesnej kastracji chirurgicznej związanej z usunięciem przydatków podczas operacji macicy z powodu zmian łagodnych.

Słowa kluczowe: usunięcie macicy, usunięcie jajników, łagodne guzy, czynniki prognostyczne

Summary

Hysterectomy is the most frequent non-obstetrical surgical procedure performed in women of reproductive and perimenopausal age. The decision to remove or leave the ovaries during hysterectomy is still a very controversial problem. The decision on extension operation is made easy in the case of coexisting pathology of the ovaries. Considering the range of the gynaecological operation requires an appreciation not only of the medical aspect, but also quality of life after the intervention and the wish of the patient. The paper discusses numerous prognostic factors having essential significance for the decision regarding simultaneous removal of the adnexa. Also discussed are downsides of premature surgical castration connected with removal of the adnexa during hysterectomy due to benign lesions.

Key words: hysterectomy, adnexectomy, benign tumours, prognostic factors

Wstęp

Pierwszą udaną operację wycięcia macicy wykonał w 1813 r. Konrad Langenbeck drogą pochwową i obecnie – prawie dwa stulecia później – wycięcie macicy to druga po cięciu cesarskim, najczęściej wykonywana interwencja chirurgiczna u kobiet w wieku reprodukcyjnym [1]. Prawdopodobne efekty wpływu usunięcia macicy na funkcje organizmu, aktywność seksualną i stan psychologiczny były wielokrotnie badane [2]. Wydaje się logiczne, że usunięcie macicy sąsiadującej z jajnikami ma

wpływ na ich funkcję. Niestety, w dostępnej literaturze zdania w tym względzie są bardzo rozbieżne. Sugeruje się, że wycięcie macicy nie ma wpływu na funkcję jajnika [3], chociaż niektórzy autorzy wskazują na ostre przejściowe bądź długotrwałe przewlekłe skutki uboczne [4–6]. W dobrze zaplanowanym badaniu oceniającym wpływ histerektomii na funkcję jajnika poprzez oznaczenie zachowania się FSH, inhibiny A i B nie stwierdzono zmian badanych parametrów po usunięciu macicy [2]. Sprzeczne wyniki badań w tym zakresie nie pozwa-

Adres do korespondencji:

dr med. **Bogdan Waksmański**, Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej, ul. Stefana Batorego 15, 41-902 Bytom, tel. +48 32 281 71 06, e-mail: waksman1@mp.pl

lają na jednoznaczne określenie wpływu wycięcia macicy na funkcję jajnika.

Wyróżnia się trzy podstawowe medyczne wskazania do profilaktycznego obustronnego wycięcia jajników podczas usuwania macicy:

- obniżenie ryzyka powstania raka jajnika,
- obniżenie ryzyka raka piersi,
- uzyskanie efektu terapeutycznego w przypadku adenomiozy i/lub endometriozy [7].

Profilaktyczne i elektywne usunięcie jajników

Decyzja o zapobiegawczym wycięciu jajników w czasie usuwania macicy nie zwiększa w istotny sposób ogólnego ryzyka okołoperacyjnego. Jednakże, usunięcie jajników w wieku przedmenopauzalnym może prowadzić do rozwinięcia się objawów ostrego niedoboru estrogenów, co w konsekwencji obniża jakość życia pacjentek, u których wykonano tę procedurę [8]. Zabieg ten przyspiesza także wystąpienie objawów niedoboru hormonów i to znacznie wcześniej niż w grupie kobiet, u których pozostawiono jajniki. W dodatku nagły niedobór nie tylko estrogenów i progesteronu, ale również androgenów powoduje brak obrony przed ujemnymi organicznymi zmianami, takimi jak: atrofia narządów rodnych, osteoporoza, zaburzenia sercowo-naczyniowe, utrata kolagenu (zmarszczki, zmiany artretyczne, zaburzenia urogenitalne), tzw. suche oczy, zmiany psychiczne oraz inne patologiczne zmiany. Hormonalna terapia zastępcza może być niezbędna w takich sytuacjach głównie z powodu ostrych objawów wypadowych [9].

Podejmując decyzję o przeprowadzeniu zapobiegawczego wycięcia jajników podczas histerektomii, należy brać pod uwagę różne rozbieżne aspekty.

W Polsce ginekolodzy dzielą się na zwolenników oraz przeciwników jednoczesnego usuwania jajników w trakcie histerektomii wykonywanej z przyczyn nieonkologicznych. Zwolenników pozostawienia przydatków utwierdza w przekonaniu fakt ujemnych skutków powodowanych nagłą kastracją chirurgiczną. Przeciwnicy pozostawienia przydatków prezentują odmienny pogląd i zalecają, aby kobietom po 45. roku życia usuwać narząd płciowy w całości, jako prewencję przed rozwojem raka jajnika w okresie późniejszym. Na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród 170 włoskich ginekologów stwierdzono, że 92% ginekologów przeprowadza zapobiegawcze wycięcie jajnika u kobiet po 50. roku życia, ale tylko 14% powiedziało, że wykonuje ten zabieg między 45. a 50. rokiem życia. Rodzinne obciążenie rakiem jajnika zwykle jest głównym kryterium decydującym o przeprowadzaniu wycięcia jajnika w młodszej grupie pacjentek [10].

Histerektomia i przedwczesna menopauza

Jak powszechnie wiadomo, menopauza charakteryzuje się zanikiem pęcherzyków jajnikowych, zmniejsze-

niem stężenia hormonów płciowych i zwiększonym stężeniem gonadotropin w surowicy [11]. Badania zarówno u człowieka, jak i innych naczelnych dostarczyły dowodów, że hipersekrecja gonadotropin u kobiet po menopauzie jest wtórna do zwiększonego stężenia GnRH (ang. *gonadotropin-releasing hormone*) w podwzgórzu. W dodatku stwierdzono, że po menopauzie następuje przerost komórek nerwowych w jądrze łukowatym, co implikuje zmiany ekspresji kisspeptyny 1 (KiSS-1), neurokininy B (NKB), substancji P, dynorfin i mRNA estrogenowego receptora α . Owariektomia doświadczalna wykonana na zwierzętach dostarczyła kolejnych dowodów na to, że występują niemal identyczne zmiany w podwzgórzu, jak po menopauzie fizjologicznej i są one związane z kompensacyjną odpowiedzią na brak hormonów jajnikowych. Anatomiczne miejsce hipertrofii komórki nerwowych, któremu towarzyszy intensywne ekspresja kisspeptyny, NKB i dynorfin w regulacji sekrecji GnRH, wskazuje, że komórki nerwowe są częścią sieci neuronowej odpowiedzialnej za zwiększone stężenie gonadotropin w surowicy kobiet pomenopauzalnych [12]. Badania wykazały kluczową, ale nie do końca wyjaśnioną rolę kisspeptyny w regulacji cyklu płciowego i aktywności w neuronach podwzgórza u kobiet po menopauzie. Kisspeptyna – hormon pocatunku – ma nie tylko istotny wpływ na zapoczątkowanie okresu dojrzewania u ludzi, ale także na biologię nowotworów, szczególnie w inwazji zaawansowanego raka jajnika [13]. Sugeruje się, że wzrost KiSS-1 u kobiet po menopauzie jest wtórny do wygaśnięcia czynności jajnika. Przypuszcza się, że na drodze ujemnego sprzężenia zwrotnego neuronalna kisspeptyna reguluje stężenie estrogenów u ludzi [14].

Ryzyko rozwoju raka jajnika

Rak jajnika pod względem częstości występowania u kobiet plasuje się na piątym, natomiast wśród raków prowadzących do śmierci kobiet na pierwszym miejscu. Pomimo że etiologia raka jajników nie jest do końca jasna, pewne czynniki związane z etiologią tej choroby są znane [11]. Zalicza się do nich owulację, gonadotropiny i hormony steroidowe, zmniejszenie populacji komórek germinalnych, onkogeny i geny supresorowe, czynniki wzrostu, cytokiny i czynniki środowiskowe. Rodzinne występowanie raka jajnika i piersi jest znaczącym czynnikiem ryzyka powstania raka jajników. Przyjmuje się 5–10-procentowe ryzyko powstania dziedzicznego raka jajnika w rodzinie, w której ten nowotwór wystąpił. Rodzicielskie czynniki ryzyka, takie jak wiek menopauzy oraz bezdzietność, przyczyniają się do zwiększonego ryzyka wystąpienia raka jajnika, podczas gdy ciąża, podwiązanie jajowodów i wycięcie macicy redukuje to ryzyko. Z drugiej strony, doustne środki antykoncepcyjne mają wyraźne działanie protekcyjne w stosunku do rozwoju raka jajnika. Obszerne badania epidemiologiczne wykazują z kolei, iż terapia hormonalna (HT) wiąże się

z bardzo dużym wzrostem ryzyka zachorowania na raka jajnika. Znaczny wpływ hormonów i czynników rozrodczych na wystąpienie raka jajnika sugeruje, że dysregulacja układu wewnątrzwydzielniczego może wpływać na ryzyko zachorowania, jednakże brak jest odpowiednich badań na ten temat. Czynniki związane z jakością życia, takie jak palenie papierosów, otyłość i dieta, mogą wpływać na ryzyko zachorowania na raka jajnika. Ekspozycja na pewne czynniki środowiskowe, takie jak talk, pestycydy i herbicydy, może zwiększać ryzyko zachorowania, jednakże badania w tym zakresie są znacznie ograniczone. Potrzebne są więc dalsze badania w celu uzupełnienia baz danych co do określenia czynników środowiskowych i toksykologicznych oraz ich wpływu na częstość występowania raka jajnika [15]. Obliczono ryzyko rozwoju raka jajnika w pozostawionych przydatkach po brzusznej wycięciu macicy ze wskazań łagodnych przez 12,5 roku wśród populacji duńskiej. Grupę badaną stanowiło 22 135 kobiet, u których usunięto przynajmniej jeden jajnik podczas histerektomii. Grupę kontrolną stanowiła cała populacja kobiet duńskich w podobnym wieku, jak pacjentki operowane (2 554 872 kobiety). Stwierdzono, że u 71 kobiet rozwinął się rak jajnika przeciętnie 7 lat po wycięciu macicy. W grupie kontrolnej stwierdzono u 10 659 kobiet raka jajnika, którego rozpoznano potem przeciętnie po 6,4 roku. Zapadalność na raka jajnika wyniosła 0,27 na 1000 osób/rok w grupie, która poddała się wycięciu macicy i 0,34 na 1000 osób/rok w ogólnej populacji. Ryzyko raka jajników jest niższe wśród kobiet, które poddały się usunięciu macicy w porównaniu z ogólną populacją. Wydaje się więc, że to działanie ochronne maleje z upływem czasu od operacji [11].

Davis i wsp. [16] zwracają uwagę na to, iż teoretycznie można by zapobiec rozwojowi raka jajnika u 17% pacjentek, gdyby podczas histerektomii usunąć przydatki. Stwierdzono natomiast już tylko 2,7-procentowe ryzyko rozwoju raka jajnika, gdy usunięto macicę po 40. roku życia. W pracy tej uzyskano dowód, że wiek, w którym wykonano histerektomię z przydatkami, ma istotny wpływ na rozwój raka jajnika w pozostawionych przydatkach [16].

Usunięcie macicy i choroby sercowo-naczyniowe

W przybliżeniu przyjmuje się, że u 78% kobiet między 45. a 64. rokiem życia profilaktycznie wycięto jajniki w czasie usunięcia macicy. Jak wiadomo, po przekwitaniu jajniki nadal produkują adrostendion i testosteron w znaczących ilościach i androgeny te są konwertowane w tkance tłuszczowej, mięśniach i skórze do estronu. Istnieją dowody sugerujące, że po usunięciu jajników wzrasta ryzyko choroby wieńcowej serca (ang. *coronary heart disease* – CHD) oraz osteoporozy [17]. Należy pamiętać, na podstawie danych populacji amerykańskiej,

że 14 tys. kobiet rocznie umiera na raka jajnika, natomiast prawie 490 tys. kobiet umiera na choroby serca i 48 tys. kobiet umiera w ciągu roku po złamaniu biodra. Parker i wsp. [18] na podstawie analizy danych PubMed oraz bazy danych Cochrane wykorzystali w celu określenia wpływu na zachorowalność i śmiertelność 5 czynników, w tym te, które związane są z hormonami jajnikowymi – CHD, rak jajnika, rak piersi, osteoporoza i złamanie kości biodrowej oraz wszystkie inne przyczyny śmierci. Dane te zostały wykorzystane w komputerowym modelu decyzyjnym Markowa, by obliczyć ryzyko śmierci do 80. roku życia. Użyty model komputerowy wykazał, że w hipotetycznej generacji 10 tys. kobiet poddanych wycięciu macicy, u których wykonano jednoczesne usunięcie jajników między 50. a 54. rokiem życia, bez stosowania estrogenowej terapii z powodu raka jajnika umrze do 80. roku życia mniej niż 47 kobiet. W tej samej populacji nie więcej niż 838 kobiet umrze z powodu CHD, a 158 z powodu złamania biodra [18]. Na podstawie tego badania decyzja o wykonaniu profilaktycznego wycięcia jajnika powinna być podjęta z wielką rozwagą, szczególnie w grupie pacjentek o niskim ryzyku rozwoju raka jajnika.

Z drugiej strony, istotne znaczenie ma wiek pacjentek, którym usunięto macicę wraz z przydatkami. Okazuje się, że wraz z coraz starszym wiekiem jednoczesnego usunięcia jajników podczas histerektomii umieralność z powodu raka jajnika do 80. roku życia spada. Pacjentki, którym usunięto jajniki przed 55. rokiem życia, będą miały 8,58-procentową umieralność przed 80. rokiem życia, te, którym wycięto jajniki przed 59. rokiem życia, będą mieć 3,92-procentową umieralność. Jest to trwały trend, który utrzymuje się do 75. roku życia, kiedy umieralność z powodu raka jajnika spada poniżej 1%. Okazuje się, że powyższe wyniki nie są zależne od ryzyka zgonu z powodu choroby wieńcowej serca w tej grupie pacjentek [19]. Interesujące dane na temat wpływu usunięcia przydatków w okresie okołomenopauzalnym przynoszą opublikowane wyniki badania HUNT-2. W grupie pacjentek poddanych histerektomii, którym usunięto przydatki przed 50. rokiem życia, stwierdzono większą częstość występowania zespołu metabolicznego oraz wyższą wartość ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat w skali Framingham (ang. *Framingham risk score* – FRS). Należy więc pamiętać, że w grupie tych pacjentek częściej może wystąpić cukrzyca typu 2 oraz choroby sercowo-naczyniowe [20]. Zaobserwowano również, że u tych pacjentek częściej występuje podkliniczna miażdżycza naczyń wieńcowych, co wyraża się podwyższeniem wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych CAC (ang. *coronary artery calcium*), niezależnie od uznanych klasycznych sercowo-naczyniowych czynników ryzyka [21]. Wobec powyższych rozważań, duże znaczenie ma odpowiedź na pytanie, czy obustronne usunięcie jajników podczas histerektomii wykonanej z przyczyn choroby

Tab. I. Przedoperacyjna ocena zdrowia przed planowaną histerektomią z powodu łagodnej choroby macicy (na podstawie Falcone i wsp. [1] w modyfikacji własnej)

Świadoma zgoda pacjentki

Opcje, ryzyko, korzyści, konsekwencje oraz udział personelu
 Dokumentacja dotycząca macierzyństwa
 Dokumentacja określająca adekwatne postępowanie medyczne z uwzględnieniem metod niechirurgicznych

Dokumentacja ryzyka i korzyści profilaktycznego usunięcia jajników

Czy jest potrzeba wykonania badań obrazowych i laboratoryjnych?
 Czy jest potrzeba udzielenia innych medycznych konsultacji?
 Należy oszacować potencjalną utratę krwi i potrzebę skorygowania przedoperacyjnej anemii
 Należy ocenić cytologię szyjki macicy oraz endometrium poprzez badanie histopatologiczne śluzówki macicy

łagodnej może mieć wpływ na długość życia. Rocca i wsp. [22] stwierdzili, że wprawdzie usunięcie jajników przed 45. rokiem życia zwiększa umieralność kobiet, ale nie wiadomo, czy jest bezpośrednią przyczyną czy wtórnią, wynikającą z niedoboru estrogenów.

Wnioski

Pozostaje nadal kwestią otwartą odpowiedź na pytanie, czy pozostawić czy usunąć jajniki podczas histerektomii z przyczyn nieonkologicznych. Odpowiedzi dotyczącej zakresu operacji szukano na podstawie *Evidence Based Medicine* (tab. I). Jednak rezultatów opublikowanych badań, często bardzo obszernych, nie należy zawsze obligatoryjnie odnosić do wszystkich pacjentek.

Pacjentka poinformowana przez lekarza w sposób zrozumiały o korzyściach i ryzyku oraz możliwości wystąpienia powikłań wyraża świadomą pisemną zgodę na określony zabieg. Każdy analizowany przez lekarza przypadek to przecież dalsze życie kobiety. Wszystkim powinno zależeć, by pacjentka była wyleczona, a jakość jej życia po operacji jak najwyższa.

Piśmiennictwo

- Falcone T, Walters MD. Hysterectomy for benign disease. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 753-67.
- Tapisiz OL, Gungor T, Aytan H, et al. Does hysterectomy affect ovarian function? Histopathologic evaluation and serum FSH, inhibin A, and inhibin B levels in an experimental rat model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 140: 61-6.
- Chalmers C, Lindsay M, Usher D, et al. Hysterectomy and ovarian function: levels of follicle stimulating hormone and incidence of menopausal symptoms are not affected by hysterectomy in women under age 45 years. *Climacteric* 2002; 5: 366-73.
- Chan CC, Ng EH, Ho PC. Ovarian changes after abdominal hysterectomy for benign conditions. *J Soc Gynecol Investig* 2005; 12: 54-7.
- Nahás E, Pontes A, Traiman P, et al. Inhibin B and ovarian function after total abdominal hysterectomy in women of reproductive age. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17: 125-31.
- Ozdamar S, Ulger H, Sorkun HC, Müderris I. Effects of hysterectomy on ovarian morphology and serum FSH level in rats. *Maturitas* 2005; 52: 60-4.
- Schindler AE. Oophorectomy using hysterectomy – at what age? The special case of endometriosis. *Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2005, E. Oren Publisher Ltd. 458-462.
- Shoupe D, Parker WH, Broder MS, et al. Elective oophorectomy for benign gynecological disorders. *Menopause* 2007; 14 (3 Pt 2): 580-5.
- Pell I, Dowie J, Clarke A, et al. Development and preliminary evaluation of a clinical guidance programme for the decision about prophylactic oophorectomy in women undergoing a hysterectomy. *Qual Saf Health Care* 2002; 11: 32-8.
- Fuso L, Mazzola S, Ferrero A, et al. Attitudes of Italian gynaecologists towards prophylactic oophorectomy at hysterectomy for non-malignant conditions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 124: 82-7.
- Loft A, Lidegaard O, Tabor A. Incidence of ovarian cancer after hysterectomy: a nationwide controlled follow up. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1296-301.
- Rance NE. Menopause and the human hypothalamus: Evidence for the role of kisspeptin/neurokinin B neurons in the regulation of estrogen negative feedback. *Peptides* 2008 May 28. [Epub ahead of print].
- Hata K, Dhar DK, Watanabe Y, et al. Expression of metastin and a G-protein-coupled receptor (AXOR12) in epithelial ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1452-9.
- Romero AM, Krajewski SJ, Voytko ML, Rance NE. Hypertrophy and increased kisspeptin gene expression in the hypothalamic infundibular nucleus of postmenopausal women and ovariectomized monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2744-50.
- Salehi F, Dunfield L, Phillips KP, et al. Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2008; 11: 301-21.
- Davis R, Unger JB. Ovarian cancer in women with prior hysterectomy. *J La State Med Soc* 2003; 155: 113-5.
- Falkeborn M, Schairer C, Naessén T, Persson I. Risk of myocardial infarction after oophorectomy and hysterectomy. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 832-7.
- Parker WH, Broder MS, Liu Z, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 354-61.
- Parker WH, Broder MS, Liu Z, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 219-26.
- Dórum A, Tonstad S, Liavaag AH, et al. Bilateral oophorectomy before 50 years of age is significantly associated with the metabolic syndrome and Framingham risk score: a controlled, population-based study (HUNT-2). *Gynecol Oncol* 2008; 109: 377-83.
- Allison MA, Manson JE, Langer RD, et al. Women's Health Initiative and Women's Health Initiative Coronary Artery Calcium Study Investigators. Oophorectomy, hormone therapy, and subclinical coronary artery disease in women with hysterectomy: the Women's Health Initiative coronary artery calcium study. *Menopause* 2008; 15 (4 Pt 1): 639-47.
- Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, et al. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 821-8.