

Profilaktyczne obustronne usunięcie jajników ma niekorzystne odległe skutki zdrowotne

Lynne T. Shuster, MD, Brandon R. Grossardt, MS, Babbie S. Gostout, MD, Walter A. Rocca, MD, MPH

Menopausal Medicine 2010;18(4)

Ukoło 4,5 miliona kobiet w Stanach Zjednoczonych wykonano obustronne usunięcie jajników zanim osiągnęły one naturalną menopauzę. Coraz więcej dowodów wskazuje, że usunięcie jajników zwiększa ryzyko wystąpienia niekorzystnych odległych skutków zdrowotnych.¹⁻⁴ Obustronne usunięcie jajników rozumiane jest jako równoczesne lub następujące po sobie usunięcie obu jajników. Operacja może być przeprowadzona z powodu nowotworu złośliwego, łagodnych zmian w jajniku (np. endometriozy lub torbieli) lub w celu profilaktyki raka. Operacja usunięcia jajników/przydatków zazwyczaj wykonywana jest razem z histerektomią. Wskaźnik zabiegów histerektomii połączonych z profilaktycznym usunięciem jajników w rzeczywistości zwiększył się z 29% w 1979 roku do 45% w 2004.⁵

Kobiety, u których w wyniku obustronnego usunięcia jajników przed pojawieniem się naturalnej menopau-

zy doszło do przedwczesnej utraty ich funkcji, znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka zgonu, chorób układu sercowo-naczyniowego, udaru mózgu, raka płuca, upośledzenia funkcji poznawczych i otępienia, parkinsonizmu, osteoporozy, depresji i stanów lękowych oraz zaburzeń funkcji seksualnych.²⁻⁴ Wydaje się, że ryzyko to jest większe u kobiet, które w momencie usunięcia jajników były młodsze.^{2,6,7} W niektórych badaniach wykazano jednak, że nawet u kobiet, którym usunięto jajniki po wystąpieniu naturalnej menopauzy, ryzyko wystąpienia tych niekorzystnych zjawisk jest zwiększone.³

Pracownicy opieki zdrowotnej doradzając kobietom obustronne usunięcie jajników, muszą pamiętać o zachowaniu równowagi między ryzykiem a korzyściami i na tej podstawie opierać decyzje. Kobietom przed menopauzą, które nie znajdują się w grupie wyraźnie zwiększonego ryzyka rozwoju raka jajnika lub raka piersi, powinno się odradzać profilaktyczne usunięcie jajników (rycina).^{3,4}

Odległe skutki profilaktycznego obustronnego usunięcia jajników

Wiele badań wskazuje, że operacyjne usunięcie jajników ma długotrwały szkodliwy wpływ na zdrowie kobiet, zwłaszcza tych, u których zabieg wykonano przed wystąpieniem naturalnej menopauzy. Poniżej przedstawiono szczegółowy przegląd możliwych następstw zdrowotnych tego zabiegu.

Umieralność ogólna

Obustronne usunięcie jajników związane jest ze zwiększoną umieralnością ogólną. W Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging wykazano zwiększoną umieralność ogólną kobiet, którym profilaktycznie obustronne usunięto jajniki przed ukończeniem 45 roku życia w porównaniu z grupą kontrolną (iloraz zagrożeń HR 1,67; 95% przedział ufności [PU] 1,16-2,40).⁸ Zwiększoną umieralność obserwowano głównie wśród kobiet, które do 45 roku życia nie przyjmowały estrogenów (HR 1,93; 95% PU 1,25-2,96).

Stosując model analizy decyzyjnej Markowa, Parker i wsp. określili, że przewidywana umieralność do 80 roku życia kobiet po obustronnym usunięciu jajników przed 55 rokiem życia zwiększy się o 8,6%, a u operowanych przed 59 rokiem życia o 3,9%.⁹ Autorzy wywnioskowali, że w przypadku braku konkretnych wskazań medycznych do obustronnego usunięcia jajników zachowanie ich nawet do 65 roku życia kobiety zwiększa przeżywalność.

Parker i wsp. przedstawili także wyniki Nurses' Health Study dotyczące umieralności i odległych skutków zdrowotnych usunięcia lub zachowania jajników. Ogółem u 29 380 kobiet wykonano histerektomię, z czego w trakcie operacji u 45% z nich usunięto obustronne jajniki, a u 44% je zachowano.³ Usunięcie jajników zwiększało ogólne ryzyko zgonu (HR 1,12; 95% PU 1,03-1,21), nie obserwowano natomiast istotnej różnicy w zależności od wieku kobiety w mo-

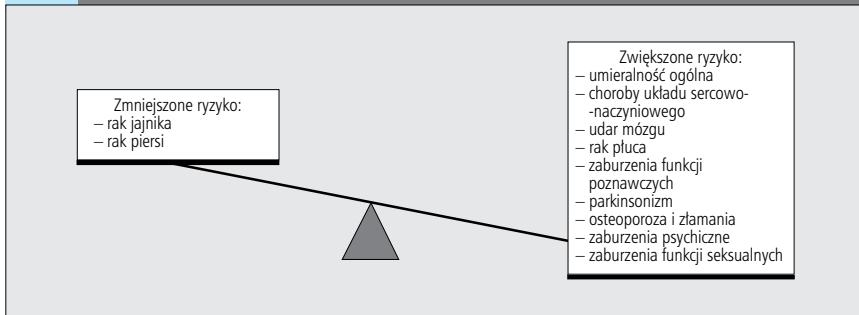
Lynne T. Shuster, MD, Director, Women's Health Clinic, Assistant Professor of Medicine, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Brandon R. Grossardt, MS Statistician, Division of Biomedical Statistics and Informatics, Department of Health Sciences Research, College of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Bobbie S. Gostout, MD Chair, Department of Obstetrics and Gynecology, Associate Professor of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Walter A. Rocca, MD, MPH Professor of Epidemiology and Neurology, Division of Epidemiology, Department of Health Sciences Research and Department of Neurology, College of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

RYCINA. Porównanie ryzyka i korzyści z profilaktycznego obustronnego usunięcia jajników u młodszych kobiet z przeciętnym ryzykiem rozwoju raka jajnika lub raka piersi



Na podstawie: Shuster LT et al. *Menopause Int.* 2008;14:111-116.

mencie usuwania jajników. Autorzy wyliczyli, że na każde 24 kobiety, którym obustronnie profilaktycznie usunięto jajniki, co najmniej jedna umrze przedwcześnie w konsekwencji tej operacji.³

Choroby układu sercowo-naczyniowego

W przeprowadzonej w 2006 roku metaanalizie oceniającej 11 badań dotyczących statusu menopauzalnego i wieku kobiet w momencie menopauzy stwierdzono, że sumaryczne ryzyko względne chorób układu sercowo-naczyniowego u kobiet po obustronnym usunięciu jajników wynosiło 2,62 (95% PU 2,05-3,35) w porównaniu z kobietami przed menopauzą.¹⁰ Dla porównania ryzyko to w przypadku naturalnej menopauzy wynosiło 1,14 (95% PU 0,86-1,51) w porównaniu z okresem przed menopauzą. Sumarycznie wzrost ryzyka wynikającego z obustronnego usunięcia jajników przed 50 rokiem życia wynosił 4,55 (95% PU 2,56-8,01) w porównaniu z operacją wykonywaną po 50 roku życia.¹⁰

W Danish Nurse Cohort Study skorygowany HR dla choroby niedokrwiennej serca wśród kobiet po obustronnym usunięciu jajników przed 40 rokiem życia wynosił 8,7 (95% PU 2,0-38,1) w porównaniu z ryzykiem w przypadku operacji wykonywanej po 45 roku życia.⁷ Ryzyko to było o wiele mniejsze u kobiet, któ-

re przed 40 rokiem życia przeżyły naturalną menopauzę (HR 2,2; 95% PU 1,0-4,9). Stosowanie estrogenów u kobiet po obustronnym usunięciu jajników wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka choroby niedokrwiennej serca (HR 5,5 wśród kobiet, które kiedykolwiek je stosowały vs 16,2 wśród nigdy niestosujących), a korzyści wynikające z ich stosowania były bardziej widoczne u kobiet aktualnie je przyjmujących lub rozpoczynających ich przyjmowanie w ciągu pierwszego roku po operacji.

W Nurses' Health Study obserwowano nieznacznie zwiększone ryzyko choroby wieńcowej wśród kobiet po obustronnym usunięciu jajników w porównaniu z tymi, u których jajniki zachowano (HR 1,17; 95% PU 1,02-1,35) i jeszcze większy wzrost ryzyka wśród kobiet, którym jajniki usunięto przed 45 rokiem życia (HR 1,26; 95% PU 1,04-1,54). U kobiet, które przeszły obustronne usunięcie jajników przed 50 rokiem życia i nie były leczone estrogenami, stwierdzono zwiększone ryzyko udaru mózgu (HR 2,19; 95% PU 1,16-4,14).³

Większość dowodów sugeruje, że obustronne usunięcie jajników wiąże się ze zwiększeniem ryzyka choroby niedokrwiennej serca i przedwczesnej śmierci sercowej, a wykonanie tej operacji w młodym wieku zwiększa je jeszcze bardziej. Rozpoczęcie terapii estrogenowej wkrótce po obustronnym usunięciu jajników,

przedwczesnej menopauzie naturalnej lub wystąpieniu jej we wcześniejszym wieku wydaje się zmniejszać to ryzyko.^{7,11}

Rak płuca

W Nurses' Health Study obserwowano wzrost zarówno częstości występowania, jak i umieralności z powodu raka płuca wśród kobiet po zabiegu usunięcia macicy wraz z przydatkami w porównaniu z kobietami, u których jajniki zachowano (HR dla częstości występowania 1,26; 95% PU 1,02-1,56; HR dla umieralności 1,31; 95% PU 1,02-1,68).³ Niestety, nie ma żadnych innych badań dotyczących tej zależności.

Upośledzenie funkcji poznawczych i ośpienie

W Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging stwierdzono, że u kobiet, którym obustronnie usunięto jajniki przed naturalną menopauzą, ryzyko wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych i ośpienia było większe niż w grupie kontrolnej (HR 1,33; 95% PU 0,98-1,81; $p=0,07$).⁸ Ryzyko rosło wraz z obniżaniem się wieku kobiet w momencie operacji i było największe, jeśli obustronnie usunięto jajniki przed 43 rokiem życia (HR 1,74; 95% PU 0,97-3,14; $p=0,06$). Wzrost ryzyka w połączeniu z obniżającym się wiekiem obserwowano tylko wśród kobiet, którym usunięto jajniki przed 49 rokiem życia i które nie przyjmowały estrogenów przed ukończeniem 50 roku życia (HR 1,89; 95% PU 1,27-2,38; $p=0,002$).^{12,13}

Wyniki kilku badań obserwacyjnych wskazują na 20-40% zmniejszenie ryzyka demencji u kobiet, które zaczęły stosować estrogeny w okresie okołomenopauzalnym.^{14,15} Wyniki kontrolowanego badania klinicznego Women's Health Initiative Memory Study nie potwierdzają jednak korzyści płynących ze stosowania estrogenów, a wskazują raczej na pojawienie się zaburzeń funkcji poznawczych i ośpienia u kobiet, które rozpoczęły stosowanie estrogenów po ukończeniu 65 roku życia.¹⁶ Niestety, nadal nie ma wystarczających informacji na temat wpływu terapii estrogeno-

wej na ryzyko pogorszenia się funkcji poznawczych i wystąpienia otępienia u kobiet po obustronnym usunięciu jajników, przedwczesnej menopauzie naturalnej lub wystąpieniu jej we wczesnym wieku.¹⁷

W małych badaniach prospektywnych, mających na celu ocenę funkcji neuropoznawczych u kobiet po obustronnym usunięciu jajników, stwierdzono istotne pogorszenie niektórych funkcji poznawczych, takich jak: płynność wymowy, pamięć werbalna, uczenie proceduralne i inne funkcje wykonawcze.^{2,15} Ocena funkcji poznawczych wypadła gorzej, jeśli jajniki usunięto w młodym wieku, a także w przypadku większego spadku stężenia estrogenów, a wyniki były lepsze wtedy, gdy po operacji zastosowano terapię hormonalną.¹⁵ Należy zauważyć, że w niektórych z tych badań nie oceniano wpływu estrogenów na objawy naczynioruchowe i zaburzenia snu, które także mogą prowadzić do pogorszenia funkcji poznawczych.

Wygląda na to, że kobiety, u których wykonano obustronne usunięcie jajników w młodszym wieku, mają zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych oraz otępienia. Terapia estrogenowa może u tych kobiet odgrywać szczególnie ważną rolę w procesach neuroprotekcji.^{15,18} Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań na potwierdzenie tej zależności.

Parkinsonizm i choroba Parkinsona

W Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging stwierdzono, że u kobiet, u których obustronne usunięcie jajników wykonano przed pojawieniem się menopauzy, ryzyko wystąpienia parkinsonizmu (zespołu objawów neurologicznych występujących w chorobie Parkinsona) było większe niż w grupie kontrolnej (HR 1,78; 95% PU 1,06-3,01; $p=0,03$) i rosło wraz z obniżaniem się wieku kobiet w momencie operacji (test na trend liniowy; $p=0,02$). Taką samą zależność obserwowano w odniesieniu do choroby Parkinsona, ale wyniki te nie były statystycznie istotne.^{13,19}

Osteoporoza

Usunięcie jajników przed 45 rokiem życia uznawane jest powszechnie za czynnik ryzyka osteoporozy.²⁰ Nawet u kobiet, u których obustronne usunięcie jajników wykonano po wystąpieniu naturalnej menopauzy, ryzyko złamań osteoporotycznych może być większe niż wśród kobiet z zachowanymi jajnikami.²¹ Chociaż estrogeny mogą zmniejszyć to ryzyko, obecnie w celu zapobiegania osteoporozie stosuje się zazwyczaj alternatywne niehormonalne metody leczenia.

Zdrowie psychiczne i funkcje seksualne

Chociaż niektóre badania wskazują, że usunięcie macicy z powodu łagodnych zmian wiąże się z poprawą samopoczucia psychicznego i jakości życia, wczesne obustronne usunięcie jajników przeprowadzone w czasie histerektomii częściej negatywnie wpływa na odczucia kobiet i wiąże się z pogorszeniem ich samopoczucia psychicznego.¹

W prospektywnym badaniu, obejmującym 101 pacjentek, zaobserwowano, że kobiety, którym podczas histerektomii usunięto jajniki, wykazują istotnie wyższy poziom lęku, bardziej nasilone objawy depresyjne i mają gorsze samopoczucie niż kobiety, którym usunięto samą macicę.²² U kobiet, które po usunięciu jajników stosowały estrogeny, objawy lękowe i depresyjne występowały rzadziej, a ich samopoczucie psychiczne było podobne do samopoczucia kobiet z zachowanymi jajnikami. Podobna zależność dotyczyła funkcji seksualnych. Kobiety, którym usunięto jajniki, częściej zgłaszały pogorszenie funkcji seksualnych w porównaniu z tymi, u których zachowano jajniki. W sytuacjach tych przyjmowanie estrogenów nie przynosiło jednak poprawy.²²

W Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging obserwowano 666 kobiet po obustronnym usunięciu jajników i 673 z grupy referencyjnej. Obserwacja opierała się na przeprowadzaniu ankiet i telefonicznych wywiadach mających

na celu ocenę występowania objawów depresyjnych i lęku. U kobiet, którym obustronne usunięto jajniki przed naturalną menopauzą, istniało zwiększone ryzyko wystąpienia objawów depresyjnych (HR 1,54; 95% PU 1,04-2,26) i lękowych (HR 2,29; 95% PU 1,33-3,95).²³ Objawy te nie występowały u nich wcześniej, a po operacji utrzymywały się przez wiele lat.

Wyniki kilku badań wskazują na negatywne skutki psychospołeczne i pogorszenie funkcji seksualnych u kobiet, którym profilaktycznie usunięto jajniki z powodu zwiększonego ryzyka rozwoju raka jajnika. Madalinska i wsp. zaobserwowali częstsze występowanie dyspareunii i zmniejszenie satysfakcji seksualnej u kobiet po profilaktycznym usunięciu jajników w porównaniu z poddawanymi samej kontroli lekarskiej.²⁴ Wyniki innych, mniejszych badań kohortowych są podobne i wskazują na wzrost ryzyka wystąpienia dyspareunii i spadek satysfakcji seksualnej w następstwie profilaktycznego obustronnego usunięcia jajników u kobiet obciążonych zwiększonym ryzykiem rozwoju choroby nowotworowej.²

Niekorzystny wpływ obustronnego usunięcia jajników na funkcje seksualne może dotyczyć różnych obszarów, takich jak: libido, podniecenie i orgazm.¹ W badaniach kobiet europejskich niebędących w grupie zwiększonego ryzyka rozwoju raka zaobserwowano, że pacjentki po obustronnym usunięciu jajników dwukrotnie częściej przejawiały zmniejszone libido w porównaniu z kobietami przed lub po menopauzie naturalnej.²⁵

Podsumowanie

Profilaktyczne obustronne usunięcie jajników zmniejsza ryzyko rozwoju raka jajnika i raka piersi kosztem wzrostu umieralności ogólnej, zwiększenia ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, udaru mózgu, raka płuca, zaburzeń funkcji poznawczych i otępienia, parkinsonizmu, osteoporozy, objawów depresyjnych

i lękowych oraz zaburzeń funkcji seksualnych.^{4,18} Im młodsza jest kobieta w momencie obustronnego usunięcia jajników, tym ryzyko jest większe. Też, kiedy coraz rzadziej stosuje się substytucję estrogenową, może się okazać, że odległe konsekwencje są jeszcze poważniejsze.

Jednym z ważniejszych odkryć dokonanych podczas ostatnio przedstawionych badań dotyczących skutków zdrowotnych obustronnego usunięcia jajników jest stwierdzenie związku czasowego między usunięciem jajników a pojawieniem się poważnych niekorzystnych skutków. Wiele niekorzystnych skutków zdrowotnych pojawia się dopiero po upływie 15 lat obserwacji. Ze względu na tak duże opóźnienie czasowe zależności te nie zostały wychwycone podczas rutynowych obserwacji dokonywanych w okresie pooperacyjnym. W świetle obecnych dowodów naukowych preferujących zachowywanie jajników lekarze są zobligowani do przedstawienia dokładnych informacji i doradztwa pacjentkom, które rozważają możliwość profilaktycznego usunięcia jajników. Kobietom poniżej 65 roku życia, które nie znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka rozwoju raka jajnika lub raka piersi, powinno się odradzać profilaktyczne usunięcie jajników.

Menopausal Medicine Vol. 18, No. 4, October 2010. Prophylactic bilateral oophorectomy jeopardizes long-term health. Reproduced with permission.

PIŚMIENICTWO

1. Shoupe D, Parker WH, Broder MS, et al. Elective oophorectomy for benign gynecological disorders. *Menopause*. 2007; 14:580–585.
2. Shuster LT, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Prophylactic oophorectomy in premenopausal women and long-term health. *Menopause Int*. 2008;14:111–116.
3. Parker WH, Broder MS, Chang E, Rocca W. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the Nurses' Health Study. *Obstet Gynecol*. 2009; 113:1027–1037.
4. Parker WH, Jacoby V, Shoupe D, et al. Effect of bilateral oophorectomy on women's long-term health. *Womens Health (Lond Engl)*. 2009;5:565–576.
5. Lowder JL, Oliphant SS, Ghetti C, et al. Prophylactic bilateral oophorectomy or removal of remaining ovary at the time of hysterectomy in the United States, 1979-2004. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202:538.e1–538.e9.
6. Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, menopause, estrogen, and cognitive aging: the timing hypothesis. *Neurodegener Dis*. 2010;7:163–166.
7. Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, et al. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy. *Maturitas*. 2006;53: 226–233.
8. 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: 821–828.
9. Parker WH, Broder MS, Liu Z, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease. *Obstet Gynecol*. 2005;106:219–226.
10. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause*. 2006;13:265–279.
11. Lobo RA. Surgical menopause and cardiovascular risks. *Menopause*. 2007;14:562–566.
12. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who un-

derwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 2007; 69:1074–1083.

13. Rocca WA, Grossardt BR, Maraganore DM. The long-term effects of oophorectomy on cognitive and motor aging are age dependent. *Neurodegener Dis*. 2008;5:257–260.
14. LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, et al. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2001;285:1489–1499.
15. Hogervorst E, Bandelow S. Sex steroids to maintain cognitive function in women after the menopause: a metaanalysis of treatment trials. *Maturitas*. 2010;66:56–71.
16. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004;291: 2947–2958.
17. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, et al. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas*. 2010;65:161–166.
18. Rocca WA, Shuster LT, Grossardt BR, et al. Long-term effects of bilateral oophorectomy on brain aging: unanswered questions from the Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging. *Womens Health (Lond Engl)*. 2009;5:39–48.
19. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 2008;70:200–209.
20. National Osteoporosis Foundation, American Academy of Orthopaedic Surgeons. *Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 1998.
21. Melton LJ III, Khosla S, Malkasian GD, et al. Fracture risk after bilateral oophorectomy in elderly women. *J Bone Miner Res*. 2003;18:900–905.
22. Nathorst-Böös J, von Schoultz B, Carlström K. Elective ovarian removal and estrogen replacement therapy—effects on sexual life, psychological well-being and androgen status. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 1993;14:283–293.
23. Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE, et al. Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause*. 2008;15:1050–1059.
24. Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. *J Clin Oncol*. 2006;24:3576–3582.
25. Dennerstein L, Koochaki P, Barton I, Graziottin A. Hypoactive sexual desire disorder in menopausal women: a survey of Western European women. *J Sex Med*. 2006;3:212–222.