

Η επίπτωση των κακοηθειών σε ασθενείς αντιμετωπιζόμενες για υπογονιμότητα με IVF

Robert Hudecek¹, Pavel Ventruba¹, Κωνσταντίνος Ν. Τσόμπος¹, Eva Racanska¹, Radka Vavrusova¹, Jana Sarmanova², Jiri Novak³

¹Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Masaryk, Brno, Τσεχία

²Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Πληροφορικής, Ostrava, Τσεχία

³Τοπική Υπηρεσία Τσέχικου Αρχείου Ογκολογίας, Brno, Τσεχία

Αλληλογραφία: Robert Hudecek, Gynecologicko - porodnicka klinika, Fakultni Nemocnice Brno, Jihlavska 20, 62500 Brno, Ceska Republika, Τηλ.: 0042602546610, Fax: 00420532238306, E-mail: rhudecek@fnbrno.cz

Περίληψη

Η ανάλυση της δυνητικής σχέσεως μεταξύ των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και του αυξημένου κινδύνου καρκίνου ωθήκης (ΚΩ) διερευνήθηκε από την ανάλυση των δεδομένων του κλινικού αρχείου του Τμήματός μας και του Τσέχικου Αρχείου Ογκολογίας (ΤΑΟ). Το αναλυμένο αρχείο μας, περιλαμβάνει δεδομένα από 12527 θεραπευτικούς κύκλους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής διεκπεραιωμένους σε 4360 ασθενείς μεταξύ των ετών 1982-2004. Μετά τον καθορισμό του αριθμού των αναφερθεισών κακοηθειών από τα δεδομένα των υπό παρατήρηση ομάδων (δική μας και του ΤΑΟ), ακολούθησε περαιτέρω επεξεργασία και στατιστική ανάλυση των στοιχείων από το Τσέχικο Ινστιτούτο Πληροφοριών και Στατιστικής της Υγείας και σύγκριση των αποτελεσμάτων τους. Η στατιστική σημαντικότητα ενδεχομένου κακοήθειας αξιολογήθηκε στο επίπεδο του p -value < 0.01. Στο αρχείο μας των 4360 ασθενών αναφέρθηκαν 41 κακοήθειες μεταξύ των οποίων 6 ΚΩ, ήτοι 3.454 φορές 95%CI[1.625 – 6.715] υψηλότερη από την προσδοκώμενη επίπτωση σε αυτήν την επίνοση ομάδα γυναικών. Οι επίνοσες γυναίκες μάρτυρες ήταν αυτές του ΤΑΟ με 4.236% τεκμηριωμένου ποσοστού ΚΩ επί του συνόλου των κακοηθειών. Με κάθε επιφύλαξη οφείλουμε λοιπόν να διερευνήσουμε αν ο ίδιος κίνδυνος 3.454 φορές ανάπτυξης ΚΩ, ελλοχεύει και στις υγιείς γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία υπογονιμότητας και ανήκουν στο γενικό πληθυσμό (p -value=0.004 διορθωμένο κατά Yates).

Λέξεις κλειδιά: υπογονιμότητα, υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, καρκίνος ωθηκών

Εισαγωγή

Οι τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ΤΥΑ) στην Τσεχία έχουν γίνει σήμερα αναπόσπαστο μέρος μιας ολοκληρωμένης αναπαραγωγικής

ιατρικής. Σύμφωνα με στοιχεία του Τσεχικού Αρχείου ΤΥΑ (Ventruba et al., 1997, 1998, 2000) και εγχώριων δημογραφικών μελετών (Burcin et

al., 2005), οι τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) έχουν λάβει τεράστια ανάπτυξη. Το ίδιο φαινόμενο εξάλλου παρατηρείται και σε άλλες χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης (IWG, 1995,1997; IFFS, 1999). Τα τελευταία 25 έτη οι μέθοδοι θεραπείας υπογονιμότητας και οι ΤΥΑ σημείωσαν τρομακτική πρόοδο και ανταποκρίνονται σε όλο και αυξανόμενο αριθμό υπογόνιμων ζευγαριών. Προγνωστικά αναφέρεται ότι η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή είναι ένας κλάδος, ο οποίος τείνει να γίνει όλο και περισσότερο το επίκεντρο του «παιχνιδιού».

Οι σχέσεις μεταξύ του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου ωοθήκης (ΚΩ) και θεραπειών υπογονιμότητας είναι ακόμη ασαφείς. Η ύπαρξη υψηλότερου κινδύνου αναπτύξεως ΚΩ μετά θεραπεία IVF δεν μπορεί αξιόπιστα να αποκλειστεί. Είναι δύσκολο να οριστούν με σαφήνεια οι παράγοντες κινδύνου που προκαλούνται από μια θεραπεία IVF και να εξειδικευθεί η επίδρασή τους στην ανάπτυξη ΚΩ. Η ομάδα εμπειρογνομόνων της International Federation of Fertility & Sterility (IFFS) που είναι αρμόδια για τον κίνδυνο ΚΩ σε σχέση με τη χρήση φαρμάκων για τη θεραπεία υπογονιμότητας, συνιστά οι ασχολούμενοι με το θέμα να εστιάσουν την προσοχή τους στον τύπο διέγερσης, στη δόση των ορμονών, στη διάρκεια εφαρμογής τους και στο χρόνο της χορηγήσεως σύμφωνα με την ηλικία της ασθενούς (Cohen et al., 1993). Πρέπει επίσης να συνεκτιμάται το κλινικό αποτέλεσμα κάθε κύκλου IVF. Η συνδυαστική ανάλυση της σχέσεως μεταξύ θεραπείας υπογονιμότητας και της επιπτώσεως ΚΩ είναι χωρίς αμφιβολία πολύ δύσκολη. Η αιτία του καθορισμού της δυσκολίας αυτής έγκειται στο ότι πρέπει να διερευνηθεί ένας πολύ μεγάλος αριθμός ποικίλων υποκείμενων παραγόντων, οι οποίοι χαρακτηρίζουν κάθε ιδιαίτερο στάδιο της θεραπείας IVF και από την άλλη η πολυπαραγοντική αιτιολογία του ΚΩ. Σε αναλυμένη βάση δεδομένων κύκλων IVF χαρακτηρίστηκαν πάνω από 130 μεταβλητές ως τώρα με βεβαιωμένη επίδραση στην κλινική έκβαση θεραπείας υπογονιμότητας. Η επίδραση αυτών των μεταβλητών στην ανάπτυξη ΚΩ δεν είναι γνωστή ακόμη, μολονότι πιθανολογείται. Ο έλεγχος της επίδρασης όλων αυτών των μεταβλητών και των συνδυασμών τους με τις έγκριτες στατιστικές δοκιμασίες ή χρησιμοποιώντας κλινικές προοπτικές μελέτες θα ήταν πολύ περίπλοκος και χρονοβόρος.

Η μέθοδος λήψεως δεδομένων που χρησιμοποιεί σύγχρονους υπολογιστικούς αλγόριθμους προσφέρει μια ενδιαφέρουσα εναλλακτική λύση εύρεσης

σχέσεων μεταξύ θεραπειών υπογονιμότητας που χρησιμοποιούν τεχνικές IVF και του ηυξημένου κινδύνου ΚΩ.

Υλικό και Μέθοδοι

Ο στόχος της μελέτης είναι η αναδρομική διερευνητική υπολογιστική ανάλυση των βάσεων δεδομένων των στοιχείων των γυναικών που υποβλήθηκαν σε ΤΥΑ στο Τμήμα Μαιευτικής – Γυναικολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Βrno, και η συνακόλουθη σύγκρισή τους με την ανάλογη βάση δεδομένων του Τσεχικού Αρχείου Ογκολογίας (ΤΑΟ). Στην ανάλυση έγινε προσπάθεια να εντοπιστούν πιθανές δυνητικές σχέσεις μεταξύ της επιπτώσεως ΚΩ και θεραπείας υπογονιμότητας με τη χρήση τεχνικών IVF.

Η βάση δεδομένων του κλινικού αρχείου του συγκεκριμένου κέντρου υποβοηθούμενης αναπαραγωγής αντιπροσωπεύει μια ιστορία 25 ετών θεραπειών υπογονιμότητας και εντός αυτού επίσης ανευρίσκεται μια εξίσου αντιπροσωπευτική συλλογή αξιόπιστης ιατρικής πληροφορίας περί την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή σε ηλεκτρονική μορφή. Η σύγκριση του αρχείου του κέντρου μας με αυτήν του ΤΑΟ προσφέρει μια λύση στο περίτεχνο αυτό πρόβλημα.

Στο αρχείο μας δηλώθηκαν 12527 διεκπεραιωμένοι κύκλοι διέγερσης IVF σε 4360 ασθενείς κατά τη διάρκεια των ετών 1982 έως 2004.

Οι τύποι πρωτοκόλλων διέγερσης που χρησιμοποιήθηκαν αφορούσαν:

Πρωτόκολλα με κιτρική κλομιφαίνη (CC).

Πρωτόκολλα με CC + ανθρώπινη εμμηνοπαυσιακή γοναδοτροπίνη (hMG).

Πρωτόκολλα με CC + ωοθυλάκιο διεγερτική ορμόνη (FSH).

Πρωτόκολλα με αγωνιστές:

* hMG/ FSH+γοναδοτροπino-εκλυτική ορμόνη (GnRH)-Βραχύ πρωτόκολλο / Μακρύ πρωτόκολλο (ΒΠ/ΜΠ)

* FSH υψηλής καθαρότητας (high purified [HP])+GnRH - ΒΠ/ΜΠ

* ανασυνδυασμένη FSH (rFSH)+GnRH-ΒΠ/ΜΠ

Πρωτόκολλα με ανταγωνιστές:

* rFSH + ganirelix

* rFSH + cetrorelix

Τα δεδομένα των θεραπευτικών κύκλων διασώζονται σε ηλεκτρονική μορφή στο αρχείο κλινικών δεδομένων PC-PAR. Τα επεξεργασμένα στοιχεία

περιλαμβάνουν 12527 διεκπεραιωμένους κύκλους διέγερσης ΤΥΑ σε 4360 ασθενείς κατά τη διάρκεια των ετών 1982 ως 2004 στο Κέντρο Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής CAR 01 του Τμήματος Μαιευτικής - Γυναικολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Βrno.

Τη βάση δεδομένων επεξεργάστηκε το Τσέχικο Ινστιτούτο Πληροφοριών και Στατιστικής της Υγείας. Μεταξύ άλλων αυτή διασταυρώθηκε όσον αφορά τον αριθμό των αναφερομένων ΚΩ κατά τη διάρκεια των ετών 1982 - 2002. Στο πλήρως αναλυμένο αρχείο δεδομένων των 527439 καρκινοπαθών γυναικών του ΤΑΟ εντοπίστηκαν 22346 κρούσματα ΚΩ σε ισάριθμες ασθενείς, ήτοι ποσοστό 4,236%. Με βάση το τεκμηριωμένο αυτό ποσοστό, η προσδοκώμενη επίπτωση ΚΩ στο δικό μας δείγμα των 41 γυναικών θα ήταν 1.73 - 2 ΚΩ, όμως αναφέρθηκαν 6 τέτοια κρούσματα. Τα ποσοστά αυτά συγκρίθηκαν με τη δοκιμασία X^2 και η στατιστική σημαντικότητα αξιολογήθηκε στο επίπεδο $p < 0.01$.

Αποτελέσματα

Στο υπό μελέτη αρχείο αναφέρθηκαν 41 κακοήθειες, περιλαμβανομένων 6 ΚΩ. Στην ομάδα ελέγχου της βάσεως δεδομένων (ΤΑΟ) της Τσεχίας αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια των ετών 1982-2002, 527.439 κακοήθειες, περιλαμβανομένων 22346 ΚΩ σε 469.813 ασθενείς άνευ υποβολής σε θεραπεία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Η προσδοκώμενη επίπτωση ωοθηκικών καρκίνων στην παρατηρούμενη ομάδα των 4360 ασθενών ήταν 1.73 περιπτώσεις, νούμερο που όπως προανα-

φέρθηκε προκύπτει από το τεκμηριωμένο ποσοστό 4.236% σύμφωνα με την επίπτωση ΚΩ μεταξύ των γενικών καρκινοπαθών γυναικών του ΤΑΟ. Ανευρέθησαν 6 περιπτώσεις ΚΩ στο υπό μελέτη αρχείο μας. Αυτό δείχνει άνω των 3 φορών υψηλότερη επίπτωση ωοθηκικών κακοηθειών σε σύγκριση με το άλλο δείγμα. Με κάθε επιφύλαξη οφείλουμε λοιπόν να διερευνήσουμε αν αυτό το συμπέρασμα μπορεί να γενικευθεί και για τον ευρύ πληθυσμό. Η ηλικιακή σύνθεση των δύο δειγμάτων δεν διέφερε επειδή η αναπαραγωγική ηλικία των 4360 γυναικών μετά τα 22 έτη που έλαβε χώρα η μελέτη, περιελάμβανε και την τρίτη ηλικία όπως του άλλου δείγματος. Η διαφορά είναι στατιστικώς σημαντική ($p=0.004$ διορθωμένο κατά Yates) όπως διαπιστώθηκε με την δοκιμασία X^2 (Πίνακας 1&2).

Συζήτηση

Πλήθος εγχώριων και διεθνών ειδικών υπαινίσσονται μια δυνητική σχέση μεταξύ υπογονιμότητας και της θεραπείας της με τεχνικές IVF και του ηυξημένου κινδύνου ΚΩ.

Στην Τσεχία η επίπτωση του ΚΩ είναι ακόμη ανοδική και το 1997 ανήλθε στις 23.1.

/100000 γυναίκες. Στη Δ. Ευρώπη η ίδια επίπτωση αρχίζει να μειώνεται παρά τη μαζική και μακροπρόθεσμη χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών (Robov et al., 2000). Η θνητότητα είναι ακόμη υψηλή πρωταρχικώς εξ αιτίας της δύσκολης έγκαιρης διαγνώσεως των ωοθηκικών όγκων, αφού άνω των 80% των ΚΩ διαγιγνώσκονται στα στάδια III ή IV. Στην ομάδα γυναικών με γυναικολογικούς

Πίνακας 1: Επίπτωση ΚΩ σε ασθενείς με κακοήθεια θεραπευμένες και μη για υπογονιμότητα

	ΤΥΑ (1982 – 2004)	ΤΑΟ (1982-2002)
Ασθενείς Νο.	4360	469 813
IVF κύκλοι Νο.	12 527	0
Αναφερόμενες κακοήθειες	41	527 439
Προσδοκώμενοι ΚΩ	1.73	22 346
Αναφερόμενοι ΚΩ	6	22 346

Πίνακας 2: Τετράπτυχος πίνακας για την εφαρμογή της στατιστικής δοκιμασίας

Γυναίκες με κακοήθειες	Με ΚΩ	Χωρίς ΚΩ	Σύνολο
Υποβληθείσες σε IVF	6	35	41
Μη Υποβληθείσες σε IVF	22346	505093	527439
Σύνολο	22352	505128	527480

OR=3.454 με 95% CI [1.625 – 6.715]

($p = 0.004$ διορθωμένο κατά Yates)

όγκους, ο ΚΩ εκπροσωπεί την συχνότερη αιτία θανάτου. Την κυριότερη κατηγορία όλων των κακοήθων ωθηθικών όγκων εκπροσωπεί ο επιθηλιακός καρκίνος της ωθήκης, ο οποίος αποτελεί το 90%. Στην κατηγορία αυτή των όγκων, η μέση ηλικία διαγνώσεως ήταν τα 57 έτη, ενώ στην κατηγορία των μη επιθηλιακών ωθηθικών όγκων είναι περίπου τα 33 έτη.

Η πολυπαραγοντική αιτιολογία του ΚΩ πιθανολογείται. Περί το 5-10% των επιθηλιακών ΚΩ εξαρτάται γενετικά από παρουσία μεταλλάξεως στο γονίδιο BRCA1 ή BRCA2. Αυτά τα γενετικά καθοριζόμενα καρκινώματα είναι πολύ επιθετικά.

Μεταξύ των παραγόντων κινδύνου ΚΩ όπως οι διαιτητικές συνήθειες, οι περιβαλλοντικές επιδράσεις ή η έκθεση στην ακτινοβολία, θα πρέπει οπωσδήποτε να συμπεριληφθεί ο αριθμός των κύκλων ωορρηξίας κατά τη διάρκεια της ζωής μιας γυναίκας (Balasch et al., 1993). Οι μικροτραυματισμοί που επισυμβαίνουν στην επιθηλιακή στιβάδα της ωθήκης κατά τη διάρκεια μιας ωορρηξίας και η έκθεση σε υψηλά επίπεδα οιστρογόνων παίζουν τον κύριο ρόλο στην παθογένεση του ΚΩ. Κατά την ωορρηξία, λοιπόν, τα επιθηλιακά κύτταρα της ωθήκης εκτίθενται σε αυτό το αφύσικο ενδοπεριτοναϊκό περιβάλλον. Ο κίνδυνος πολλαπλασιασμού των κυττάρων αυτών ανέρχεται με τον αριθμό κύκλων ωορρηξίας. Ο Balash et al. μελέτησαν την ορμονική κατάσταση μιας γυναίκας σε σχέση με την αιτιολογία του ΚΩ. Οι ασθενείς με ΚΩ είναι συνήθως άτοκες ή γυναίκες που απέκτησαν το πρώτο τους παιδί μετά την ηλικία των 30. Σύμφωνα με την υποκείμενη σχετική βιβλιογραφία, η υπογονιμότητα - αφ' εαυτή και χωρίς καμία θεραπευτική παρέμβαση - δηλώνεται ως ανεξάρτητος προδιαθεσικός παράγων για την ανάπτυξη ΚΩ. Παρά το γεγονός ευρέσεως σχέσεως μεταξύ προκλήσεως ωορρηξίας και υψηλότερου κινδύνου ανάπτυξης ΚΩ, η επίδραση της ανωθυλακιορρηξίας ή της έλλειψης τεκνογονίας δεν έχει ακόμη εξειδικευθεί. Σύμφωνα με τον Balash, ο ορισμός κάποιων από αυτές τις αιτιολογικές σχέσεις είναι πολύ δύσκολος.

Ο Bristow αναφέρεται στη σχέση μεταξύ ωθηθικής διέγερσης και του υψηλότερου κινδύνου ΚΩ, ειδικά σε υπογόνιμες γυναίκες στις οποίες η θεραπεία δεν ήταν επιτυχής (Bristow et al., 1996). Από την άλλη ο Hardiman δείχνει την δυναμική επίπτωση του ανδρικού παράγοντα υπογονιμότητας σε σχέση με μια λοίμωξη από Chlamydia της συντρόφου σαν αιτιολογικό παράγοντα του ΚΩ (Hardiman et al., 2000). Επίσης, η συνεπίπτωση λοιμώξεως από Mycoplasma Hominis σαν μια σεξουαλικά μεταδι-

δόμενη νόσος και ο κίνδυνος ΚΩ συζητείται από τον ίδιο συγγραφέα. Βασιζόμενοι στη μελέτη του Hardiman, η επίπτωση της υπογονιμότητας και η θεραπεία της στην επαύξηση του ΚΩ δεν μπορεί να προσδιοριστεί με σαφήνεια. Κάποιοι συγγραφείς συζητούν την επίπτωση της ενδομητρίωσης και ωθηθικών όγκων, με προεξάρχοντα όλων το ενδομητριοειδές ωθηθικό καρκίνωμα, το διαυγοκυτταρικό και το μεικτό ωθηθικό αδενοκαρκίνωμα. Ο Vercellini εστιάζει τον πιθανό κακοήγη μετασχηματισμό των έκτοπα εντοπιζόμενων ενδομητρικών κυττάρων (Vercellini et al., 1993).

Ο Whittemore στην εργασία του αναφέρεται στην ανάγκη περαιτέρω μελέτης αναφορικά με το θέμα αυτό. Προσοχή θα πρέπει να αποδοθεί στον τύπο της διέγερσης, στη δόση των ορμονών, στη διάρκεια εφαρμογής τους και στο χρόνο χορήγησης αναφορικά με την ηλικία της ασθενούς. Τελευταία αλλά καθόλου αμελητέα θα πρέπει να συνεκτιμηθούν στην κλινική έκβαση και οι κύκλοι IVF. Όλοι οι προαναφερθέντες συγγραφείς τονίζουν την ανάγκη αναλύσεως μεγάλων αρχείων δεδομένων σε προοπτικές μελέτες και επίσης τη συμβολή του μακροπρόθεσμου follow up ασθενών σε υψηλό κίνδυνο μετά τη θεραπεία με IVF (Whittemore, 1992). Βασιζόμενοι στα αποτελέσματα της μελέτης του Whittemore, η ομάδα εμπειρογνομώνων της IFFS δηλώνει τον υψηλότερο κίνδυνο ΚΩ από χρήση φαρμάκων για τη θεραπεία της στειρότητας. Η επίδραση της υπογονιμότητας και της θεραπείας της δεν είναι τόσο σαφής (Cohen et al., 1993). Ο πιθανά υψηλότερος κίνδυνος ΚΩ μεταξύ των υπογόνιμων ασθενών πρέπει να γνωστοποιείται σε αυτές, αλλά ταυτόχρονα είναι δύσκολο να οριστούν, βασιζόμενοι στα μέχρι τώρα αποτελέσματα μελετών, οι αιτιολογικοί παράγοντες κινδύνου. Γι' αυτό η ομάδα εμπειρογνομώνων της IFFS συνιστά να εκτιμηθεί μεγαλύτερο δείγμα πληθυσμού και να συνεχιστούν οι μελέτες.

Οι υπογόνιμες ασθενείς είχαν μια σημαντικά αυξημένη επίπτωση ΚΩ συγκρινόμενη με τον γενικό πληθυσμό. Τα αποτελέσματα της μελέτης του Brinton ήταν καθυστερημένα, μη επιβεβαιώνοντα ισχυρή συσχέτιση μεταξύ φαρμάκων πρόκλησης ωορρηξίας και ΚΩ. Ελαφρές και σε καμία περίπτωση στατιστικώς σημαντικές αυξήσεις στην επίπτωση του κινδύνου παρατηρήθηκαν κατά τη χρήση τέτοιων φαρμάκων μεταξύ συγκεκριμένων υποομάδων χρηστών, όμως, υποστηρίζουν την ανάγκη για συνεχιζόμενη καταγραφή προς ανίχνευση πιθανών μακροπρόθεσμων κινδύνων (Brinton et al., 2004).

Οι κλινικές μελέτες έχουν προτείνει δυνητικές συσχετίσεις, αλλά αναλυτικότερες και πιο συγκεκριμένες διερευνήσεις είναι δύσκολο να καταδειχθούν δεδομένου του μικρού αριθμού τους, του βραχέος follow up τους, και της ανακριβούς πληροφόρησης περί της χρήσεως των φαρμάκων ή των ενδείξεών τους. Οι προοπτικές μελέτες έχουν περιοριστεί από αδυναμίες ελέγχου άλλων προγνωστικών παραγόντων για τον καρκίνο (περιλαμβανομένου του αύξοντος αριθμού τόκου), ενώ η επιλεκτική ανάκληση υποβαθμίζει τις αναδρομικές μελέτες. Αναφορές μεγάλων αυξήσεων στον κίνδυνο ΚΩ εξαιτίας φαρμακοθεραπείας υπογονιμότητας δεν έχουν αναπαρχθεί από πιο πρόσφατες διερευνήσεις. Κάποια ευρήματα βασισμένα σε μικρά δείγματα δεικνύουν μικρές αυξήσεις στον εν λόγω κίνδυνο μεταξύ απόκων γυναικών, ή κατόπιν εκτεταμένου follow up, ή για συγκεκριμένους υποτύπους όγκων, αλλά περαιτέρω επιβεβαίωση απαιτείται (Brinton et al., 2005). Τα ποσοστά επίπτωσης καρκίνου του μαστού, σώματος μήτρας και ωθηκών δεν ήταν σημαντικώς διαφορετικά από ό,τι προσδοκείτο βασισμένοι σε εθνικά ποσοστά κακοηθειών και ήταν όμοια για γυναίκες που είχαν λάβει ορμονική θεραπεία διεγέρσεως ωθηκών σε σχέση με αυτές που δεν είχαν λάβει (Doyle et al., 2002). Σε μια μελέτη cohort γυναικών θεραπευθεισών με IVF, δεν σημειώθηκε επιπλέον κίνδυνος κακοήθειας (Dor et al., 2002). Ο ΚΩ δεν εμφανίζει αυξητική τάση σε θεραπευμένες υπογόνιμες ασθενείς σε σχέση με τις μη υποβαλλόμενες σε θεραπεία. Αντιθέτως, οι υποβαλλόμενες μπορεί να έχουν χαμηλότερη επίπτωση ΚΩ ως προς τις μη υποβαλλόμενες (Kashyap et al., 2004).

Τα φάρμακα γονιμότητας που χρησιμοποιήθηκαν σε άτοκες γυναίκες συνοδεύτηκαν από αυξημένη επίπτωση οριακής κακοήθειας ορωδών όγκων (OR=2.43, CI=[1.01-5.88]) αλλά όχι από επιθετικότερης μορφής άλλους ιστολογικούς υποτύπους. Αυτά τα δεδομένα δεικνύουν έναν ρόλο για ειδικά βιολογικά αίτια της υπογονιμότητας, αλλά όχι για τα φάρμακα υπογονιμότητας στο συνολικό κίνδυνο ΚΩ (Ness et al., 2002).

Ενώ τα αποτελέσματα της μελέτης του Rossing υποστηρίζουν την υπόθεση ότι μια υποομάδα απόκων υπογόνιμων γυναικών μπορεί να εκτίθενται σε αυξημένο κίνδυνο ΚΩ, οι λόγοι για αυτόν τον αυξημένο κίνδυνο παραμένουν ασαφείς (Rossing et al., 2004).

Οι περισσότερες μελέτες δεν δείχνουν αύξηση στον κίνδυνο του διηθητικού καρκίνου ωθηκών σε υπογόνιμες γυναίκες, αλλά ωθηκικοί όγκοι ορια-

κής κακοήθειας εμφανίζονται συχνότερα. Αυτά φαίνεται να μην αυξάνουν συνολικά τον κίνδυνο καρκίνου που συνοδεύεται με τη θεραπεία φαρμάκων υπογονιμότητας, αλλά ερωτήσεις εγείρονται περί του κινδύνου σε υποομάδες υπογόνιμων γυναικών (Venn et al., 2003).

Οφείλουμε να σημειώσουμε ότι ο ΚΩ στις ανεπτυγμένες δυτικές κοινωνίες ακολουθεί φθίνουσα πορεία παρά την εκτεταμένη εφαρμογή μεθόδων IVF. Δεν έχει διευκρινιστεί όμως αν αυτό το εκπληκτικό αποτέλεσμα προέρχεται από τις τελευταίων ετών τελειοποιημένες μεθοδολογίες ευαισθητοποίησης και screening του γενικού πληθυσμού όπως π.χ. με κολπικούς υπερήχους, καρκινικούς δείκτες π.χ. Ca-125, δεδομένου ότι οι υπογόνιμες γυναίκες αποτελούν μια μειοψηφία του γενικού πληθυσμού, οπότε, ο,τιδήποτε και να συμβαίνει σε αυτές ελάχιστα επηρεάζει επιπτώσεις που αφορούν ολόκληρο τον πληθυσμό (Bertone, 2005).

Η ύπαρξη του κλινικού αρχείου θεραπευτικών κύκλων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σε ηλεκτρονική μορφή στην κλινική μας, μας δίνει τη δυνατότητα να επιλύσουμε μερικώς αυτό το πρόβλημα. Ο όγκος δεδομένων και η ηλεκτρονική τους μορφή στοιχειοθετεί μια διαρκή και επαρκή πηγή πληροφόρησης από την άποψη της μαθηματικής και στατιστικής ανάλυσης. Εξ αιτίας της στενής συνεργασίας με τους συναδέλφους Πληροφορικής του ΤΕΙ Ηλεκτρολόγων μηχανικών και Πληροφορικής της Ostrava, μπορούμε να εφαρμόσουμε μεθόδους λήψεως δεδομένων για τη βάση δεδομένων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Hudecek et al., 2000).

Συμπερασματικά, ο τρόπος ανάλυσης και τα παρατιθέμενα στοιχεία ίσως να μην συμβάλουν στην πιθανή ερευνητική σχέση μεταξύ τεχνικών IVF και ΚΩ. Απλά εξετάζουν τη σχετική συχνότητα ΚΩ σε ασθενείς με κακοήθεια και ιστορικό IVF, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό γυναικών με κακοήθεια.

Υποθέτουμε ότι ο προαναφερόμενος τρόπος σύγκρισης θα μπορούσε να είναι μια νέα εναλλακτική πρόταση προσέγγισης, πρέπει να ακολουθείται από αναλυτικές λεπτομέρειες της ηλικίας εμφάνισης του ΚΩ στις δύο υπό σύγκριση ομάδες, τις μέσες ηλικίες ασθενών καθώς και από αναλυτική παρουσίαση άλλων επιδημιολογικών δεδομένων. Τελικός στόχος τίθεται η σύγκριση του ποσοστού εμφάνισης ΚΩ με το αναμενόμενο στον γενικό πληθυσμό για αυτά τα συγκεκριμένα έτη παρατηρήσεως γυναικών και την ηλικιακή ομάδα στην οποία ανήκουν.

Η επίπτωση ωθηκικών κακοηθειών σε 4360 ασθενείς θεραπευόμενες για υπογονιμότητα χρησιμο-

ποιώντας τεχνικές IVF ήταν 3,454 φορές υψηλότερη εν συγκρίσει με τον γενικό πληθυσμό των γυναικών με κακοήθειες. Αυτή η διαφορά είναι στατιστικά σημαντική.

Το αρχείο αναλυμένων δεδομένων χρήζει περαιτέρω λεπτομερούς ανάλυσης στοχεύοντας στον τύπο των χρησιμοποιούμενων πρωτοκόλλων διέγερσης, στην ηλικία των ασθενών κατά τη θεραπεία και στο χρονικό διάστημα που πέρασε από τη λήξη της θεραπείας υπογονιμότητας με τη χρήση τεχνικών IVF.

Ευχαριστίες

Υπό την ευγενική χορηγία του Τσέχικου Υπουργείου Υγείας: IGA, No.:7696-3

ported malignancies number assessment from the observed group clinical database (ours and NOR), further processing, statistical analysis and results comparison was followed by the Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic. Statistical significance of malignancy occurrence was evaluated using p -value < 0.01 . In the file of 4360 patients was reported 41 malignancies including 6 OC, this is, 3.454 times 95%CI[1.625 – 6.715] over the expected incidence to this diseased group of women. NOR offered the control diseased women group by the documented 4.236% rate among the total malignant women. It must be investigated by any reservedness whether the same risk of 3.454 developing OC exists at healthy general population women submitted to infertility treatment (p -value=0.004 Yates' correction).

Incidence of malignancy occurrence in patients treated for infertility with assisted reproduction techniques

Robert Hudecek¹, Pavel Ventruba¹, Κωνσταντίνος Ν. Τσόμπος¹, Eva Racanska¹, Radka Vavrusova¹, Jana Sarmanova², Jiri Novak³

¹Obstetrics and Gynecology Clinic of Masaryk University, Brno, Czech

²Technology Training Institute of Electrotechnology Engineers and Informatics, Ostrava, Czech Republic

³National Service of Czechish Oncology, Brno, Czech Republic Register

Correspondence: Robert Hudecek,
Gynekologicko-porodnicka klinika,
Fakultni Nemocnice Brno, Jihlavska 20,
62500 Brno, Ceska Republika,
Tel.: 0042602546610, Fax: 00420532238306,
E-mail: rhudecek@fnbrno.cz

Summary

The analysis of potential relation between assisted reproduction techniques (ART) and enhanced risk of ovarian carcinoma (OC) was explored by data analysis of our University-based clinical register and National Oncology Register of Czech republic (NOR). Analyzed file includes data from 12.527 assisted reproduction treatment cycles performed at 4360 patients within years 1982-2004. After the re-

Financial support: IGA, No.:7696-3, Ministry of Health of Czech Republic

Key words: infertility, assisted reproduction, ovarian cancer

Βιβλιογραφία

- Balash, J. and Barri, N. P. (1993) Follicular stimulation and ovarian cancer? *Hum. Reprod.* 8, 990 – 996.
- Bertone-Johnson, E.R. (2005) Epidemiology of ovarian cancer: a status report. *Lancet*, 9454, 101-102.
- Brinton, L.A., Lamb, E.J., Moghissi, K.S. et al. (2004) Ovarian cancer risk after the use of ovulation-stimulating drugs. *Obstet. Gynecol.* 103,1194-1203.
- Brinton, L.A., Moghissi, K.S., Scoccia, B. et al. (2005) Ovulation induction and cancer risk. *Fertil. Steril.* 83,261-274.
- Bristow, R.E. and Beth, Z.K. (1996) Ovulation induction, infertility and ovarian cancer risk. *Fertil. Steril.* 66, 499 – 507.
- Bristow, R.E. and Karlan, B.Y. (1996) The risk of ovarian cancer after treatment of infertility. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 8, 32-37.
- Burcin, B., Caithamlova, E., Kucera, T. et al. (2005) Demografické souvislosti asistované reprodukce v České republice a na Slovensku. *Prakt. Gyn.* 5, 11-12.
- Cohen, J.F.,S., Johannisson, E., Lunenfeld, B. and de-Mouzon, J. (1993) IFFS expert group report on the Whittemore study related to the risk of ovarian cancer associated with use of fertility agents. *Hum. Reprod.* 7, 996 – 999.
- Dor J., Lerner-Geva, L., Rabinovici, J. et al. (2002) Cancer incidence in a cohort of infertile women who underwent in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 77,324-327.
- Doyle, P., Maconochie, N., Beral, V. et al. (2002) Cancer incidence following treatment for infertility at a clinic in the UK. *Hum. Reprod.* 17,2209-2213.

- Hardiman, P., Nieto, J.J. and MacLaren, B. A. (2000) Infertility and ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 76, 1-2.
- Hudecek, R., Ventruba, P., Crha, I. et al. (2001) Analysis of Factors with Influence on Assisted Reproduction Outcome using System for Data Mining SHLUK. *Ces. Gynek.* 66, 270-276.
- Hudecek, R., Ventruba, P., Sarman, Z. et al. (2000) Data mining in assisted reproduction using methods for data analysis SHLUK and artificial neural network NEUL 3. *Assist. Reprod.* 1, 10-11.
- International Federation of Fertility Societies International Conference (1999) IFFS Surveillance 98. *Fertil. Steril.* 71(5 Suppl 2), 1S-34S.
- International Working Group for Registers on Assisted Reproduction (1995) World Collaborative Report on In Vitro Fertilization. Preliminary Data for 1995. *J. Assist. Reprod. Genet.* 12, 251S – 265S.
- International Working Group for Registers on Assisted Reproduction (1997) World Collaborative Report on In Vitro Fertilization. Preliminary Data for 1996. *J. Assist. Reprod. Genet.* 14, 251S – 265S.
- Kashyap, S., Moher, D., Fung, MF. and Rosenwaks, Z. (2004) Assisted reproductive technology and the incidence of ovarian cancer: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 103,785-794.
- Ness, R.B., Cramer, D.W., Goodman, M.T. et al. (2002) Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am. J. Epidemiol.* 155, 217-224.
- Robova, H., Rob, L., Pluta, M. et al. (2000) Zhoubné nado-ry ovaria. *Moderni gynekologie*, 4, 679 – 693.
- Rossing, M.A., Tang, M.T., Flagg, E.W. et al. (2004) A case-control study of ovarian cancer in relation to infertility and the use of ovulation-inducing drugs. *Am. J. Epidemiol.* 160,1070-1178.
- Venn, A., Healy, D. and McLachlan, R. (2003) Cancer risks associated with the diagnosis of infertility. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 17,343-367.
- Ventruba, P., Mardesic, T., Pilka, L. et al. (1998) Register of Assisted Reproduction: Results and analysis of complications. *Ces. Gynek.* 63, 39-41.
- Ventruba, P., Visnova, H. and Hudecek, R. (1997) Where is the aim of ART in Czech Republic? National register of ART 1993 – 1996. *Prakt. Gyn.* 5, 20 - 26.
- Ventruba, P., Visnova, H., Hudecek, R. and Lokajova, J. (2000) 10 years od National Register of assisted reproduction in Czech Republic. *Assist. Reprod.* 10, 5-6.
- Vercellini, P., Parazzini, F., Bolis, G. et al. (1993) Endometriosis and ovarian cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 169, 181 – 182.
- Whittemore, S. A.: The Collaborative Ovaria Cancer Group (1992) Characteristics relating to ovaria cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II Invasive epithelial ovaria cancer in white women. *Am. J. Epidemiol.* 136, 1184 – 1203.

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 21/12/2005 ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ 28/2/2006