

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav ošetřovatelství

Bc. Kulová Tereza

**PREVENTIVNÍ POVAHA REPRODUKCE V
ONKOBYNEKOLOGII**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. Štěpánka Bubeníková

Olomouc 2015

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 30. dubna 2015

.....

podpis

Děkuji Mgr. Štěpánce Bubeníkové za odborné vedení a cenné rady při zpracování této bakalářské práce. Dále děkuji všem svým blízkým za podporu během studia.

ANOTACE

Typ závěrečné práce: Bakalářská práce teoretická-přehledová

Téma práce: Gynekologické ošetřovatelství

Název práce v ČJ: Preventivní povaha reprodukce v onkogynekologii

Název práce v AJ: Protective nature of reproduction in oncogynecology

Datum zadání: 2015-01-09

Datum odevzdání: 2015-04-30

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav ošetřovatelství

Autor práce: Bc. Kulová Tereza

Vedoucí práce: Mgr. Štěpánka Bubeníková

Oponent práce:

Abstrakt v ČJ:

Přehledová bakalářská práce se zabývá problematikou ženské reprodukce v onkogynekologii. Sumarizuje poznatky o historii těhotenství, kojení, ženské neplodnosti a její léčbě. Přináší informace o rizikových faktorech vzniku karcinomu endometria, karcinomu ovaria a karcinomu prsu. Poznatky byly dohledány v recenzovaných periodických Gynecologic Oncology, European Journal of Cancer and Clinical Oncology, Middle East Journal of Family Medicine, Fertility Weekly, World Journal of Surgical Oncology, American Journal of Epidemiology, Gynecological Endocrinology, Journal of Ovarian Research a dalších.

Abstrakt v AJ: Overview bachelor thesis deals with female reproduction issues in oncogynecology. It summarizes knowledge about pregnancies history, breastfeeding, female infertility and its treatment. It provides information on risk factors for endometrial cancer, ovarian cancer and breast cancer. The knowledge were traced in peer-reviewed journals: Gynecologic Oncology, European Journal of Cancer and Clinical Oncology, Middle East Journal of Family Medicine, Fertility Weekly, World Journal of Surgical Oncology, American Journal of Epidemiology, Gynecological Endocrinology, Journal of Ovarian Research and others.

Klíčová slova v ČJ: těhotenství, kojení, umělé oplodnění, karcinom endometria, karcinom ovaria, karcinom prsu

Klíčová slova v AJ: pregnancy, breast feeding, artificial insemination, endometrial cancer, ovarian cancer, breast cancer

Rozsah práce: 41 s.

OBSAH

ÚVOD.....	7
1 VLIV HISTORIE TĚHOTENSTVÍ NA RIZIKO VZNIKU KARCINOMU ENDOMETRIA, KARCINOMU OVARIA A KARCINOMU PRSU.....	10
Vliv historie těhotenství na riziko vzniku karcinomu endometria	10
Vliv historie těhotenství na riziko vzniku karcinomu ovaria	13
Vliv historie těhotenství na riziko vzniku karcinomu prsu	14
2 VLIV KOJENÍ NA RIZIKO VZNIKU KARCINOMU PRSU	18
3 VLIV ŽENSKÉ NEPLODNOSTI A JEJÍ LÉČBY NA RIZIKO VZNIKU KARCINOMU OVARIA, KARCINOMU ENDOMETRIA A KARCINOMU PRSU.....	21
Ženská neplodnost a riziko vzniku karcinomu ovaria, karcinomu endometria a karcinomu prsu	21
Léčba ženské neplodnosti a riziko vzniku karcinomu ovaria, karcinomu endometria a karcinomu prsu	22
Indukční terapie ovulace a riziko karcinomu ovaria	23
Indukční terapie ovulace a riziko karcinomu endometria	27
Indukční terapie ovulace a riziko karcinomu prsu	28
ZÁVĚR.....	30
REFERENČNÍ SEZNAM.....	32
SEZNAM ZKRATEK	41

ÚVOD

Karcinom (ca) endometria je nejčastějším z trojice nejběžnějších zhoubných nádorů ženských pohlavních orgánů, k nimž patří ca ovaria a ca cervixu (Žaloudík, 2008, s. 122). Každý rok se ca endometria projeví u více než 142 000 žen po celém světě a odhadem 42 000 žen na tuto diagnózu (dg) umírá (Amant et al., 2005). V České republice zaznamenáváme kolem 1700 nových případů ca endometria, (Žaloudík, 2008, str. 122) tj. 32,3 případů na 100 tisíc žen (Cibula et al., 2009, s.457). Většina případů je diagnostikována po menopauze, s nejvyšší incidencí kolem sedmé dekády života (Amant et al., 2005). Na ca ovaria u nás ročně onemocní přes 1200 žen, což je 24,1 případů na 100 tisíc žen, a z toho zhruba 700 žen na toto onemocnění umírá (Žaloudík, 2008, s.124). Jde o nejčastější příčinu úmrtí na gynekologické malignity (47%) (Cibula et al., 2009, s.508). Nejvyšší výskyt ca ovaria je ve věku 45-80 let, vzniká plíživě a nenápadně a mnoho případů je zjištěno až v pokročilém stádiu s metastatickým rozsevem v dutině břišní (Žaloudík, 2008, s.124). Výskyt ca prsu stále roste. Jde o nejčastější typ zhoubného onemocnění u ženy. Ročně je u nás diagnostikováno kolem 6500 nových případů. Avšak díky kvalitnímu mamárnímu screeningu od roku 2003 klesá úmrtnost na tuto dg (Citterbart et al., 2001, s.197). Nejčastější incidence ca prsu je mezi 45.-49. rokem a poté mezi 55.-59. rokem života (Žaloudík, 2008, s.110). V souvislosti s tímto je možno položit si otázku: "Jaké máme poznatky o vlivu těhotenství, kojení a ženské neplodnosti na riziko vzniku karcinomu endometria, karcinomu ovaria a karcinomu prsu?"

Cílem bakalářské práce je sumarizace poznatků o vlivu ženské reprodukce na riziko vzniku karcinomu endometria, karcinomu ovaria a karcinomu prsu.

Stanovené dílčí cíle jsou:

CÍL 1.

Předložit publikované poznatky o vlivu historie těhotenství na riziko vzniku karcinomu endometria, karcinomu ovaria a karcinomu prsu.

CÍL 2.

Předložit publikované poznatky o vlivu kojení na riziko vzniku karcinomu prsu.

CÍL 3.

Předložit publikované poznatky o vlivu ženské neplodnosti a její léčby na riziko vzniku karcinomu ovaria, karcinomu endometria a karcinomu prsu.

Vstupní studijní literatura:

1. BONADONNA, G., ed. 1997. *Textbook of Breast Cancer: a clinical Guide to Therapy; edited by*. 1st publ. London: Martin Dunitz. 359 s. ISBN 1-85317-348-7.
2. *Causation and Prevention of Human Cancer Proceedings of the 8th Annual Symposium of the European Organization for Cooperation in Cancer Prevention Studies (Ecp), Heidelberg, Germany, April 2-.* 2013. Springer Verlag, ISBN: 9789401054607.
3. CIBULA, D. et al. 2009. *Onkogynekologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 614 s. ISBN: 9788024726656.
4. HARMER, V. *Breast cancer: care and management*. Second edition. Chichester, West Sussex, UK.: Wiley-Blackwell. 2011 s. ISBN: 9781405198660.
5. MUGGIA, FM; OLIVA E. 2009. *Uterine cancer: screening, diagnosis, and treatment*. New York: Humana Press. 296 s. ISBN 9781603270441-.
6. SENN, H; OTTO, F. 2011. *Clinical cancer prevention*. Heidelberg: Springer. 162 s. Recent results in cancer research. 188. ISBN: 364210858x-.
7. STACK, M; FISHMAN, DA. *Ovarian cancer*. Second edition. 408 s. ISBN: 9780387980935-.
8. ŽALOUĐÍK, J. 2008. *Vyhňte se rakovině, aneb, Prevence zhoubných nádorů pro každého*. 1. vyd. Praha: Grada. 189 s. Doktor radí. ISBN: 978-80-247-2307-5.

REŠERŽNÍ STRATEGIE



VYHLEDÁVACÍ KRITÉRIA:

Klíčová slova v ČJ: těhotenství, kojení, umělé oplodnění, karcinom endometria, karcinom ovaria, karcinom prsu

Klíčová slova v AJ: pregnancy, breast feeding, artificial insemination, endometrial cancer, ovarian cancer, breast cancer

Jazyk: český, anglický, španělský

Období: 1989- 2015

Další kritéria: recenzované publikace, plnotexty, soulad obsahu publikací s cíli práce



DATABÁZE:

BMČ, EBSCO, PROQUEST, PubMed



Nalezeno 582 článků



Vyřazeno 482 článků:

- Duplicitní články
- Články, které nesplnily kritéria



Pro tvorbu teoretických východisek použito celkem 100 článků



Databáze

EBSCO- 55 článků
Pubmed- 40 článků
PROQUEST- 2 články
BMČ- 3 články

1 VLIV HISTORIE TĚHOTENSTVÍ NA RIZIKO VZNIKU KARCINOMU ENDOMETRIA, KARCINOMU OVARIA A KARCINOMU PRSU

Vliv historie těhotenství na riziko vzniku karcinomu endometria

Ca endometria tvoří 11% všech zhoubných nádorů u žen a 45% gynekologických nádorů. Je silně spojen s vlivem estrogenu během života, zejména působí-li bez protichůdného efektu progesteronu. Bylo identifikováno množství rizikových faktorů vzniku ca endometria: brzká menarche (<12 let), pozdní menopauza (> 50let), chronické anovulační cykly, neplodnost, nuliparita, obezita, diabetes mellitus, hypertenze, substituční terapie estrogeny, terapie tamoxifenem a rodinná anamnéza zhoubných gynekologických malignit. Jedním z faktorů, které snižují riziko vzniku ca endometria, je počet těhotenství během života ženy. Epidemiologické studie prokázaly snížení rizika o 43% u žen s pěti či více porody za život. Jak již bylo zmíněno, nuliparita je považována za silně rizikový faktor pro vznik ca endometria. Nicméně, málo předchozích studií se zabývalo potenciálním prognostickým vlivem parity na riziko vzniku ca endometria (Özler et al., 2013). Mogren (2001) ve své studii uvádí klesající riziko ca endometria se zvyšujícím se počtem porodů. Protektivní povaha těhotenství spočívá v potlačení estrogenního účinku na endometriální tkáň. Hlavním účinkem progesteronu na endometrium je snížení buněčné diferenciací (Özler et al., 2013). Albrektsen et al.(1995) uvádějí, že nulipary s dg ca endometria mají výrazně horší prognózu, než rodivší ženy se stejnou dg. Podobné výsledky byly prezentovány již ve studiích Salvesena et al.(1998) a Hachisuga et al. (2001). Brinton ve studii případů a kontrol s 551 případem ca endometria a 1925 kontrolami charakterizoval nuliparitu jako obecně známý rizikový faktor ca endometria. Reprodukční proměnná nejsilněji souvisela s ženami, které měly 3 a více porodů. Ty měly riziko ca endometria o 70% nižší než nulipary. Snížení rizika bylo obzvláště silné pod 55. rok věku.

Ženy s prvním porodem ve vyšším věku ve studii Brinton (2007) měly riziko ca endometria snižené. Avšak ve studii Merrill (2005) je mladší věk při prvním porodu, zpravidla do 19 let, spojen se zvýšeným rizikem. Brinton navrhuje zaměřit budoucí šetření na hormonální změny u multipar a na pozdní věk při prvním porodu pro objasnění procesu karcinogeneze endometria. I Goldstein prezentoval statisticky zvýšené riziko ca endometria u nerodivších

žen, a to o 41%. Mechanismus snížení rizika v závislosti na paritě není dosud zcela znám. Na jedné straně se předpokládá pozitivně působící zvýšená hladina progesteronu během těhotenství, která může inhibovat proliferaci buněk endometria, kterou řídí estrogen. Na straně druhé jde o odstranění možných hyperplastických buněk během vaginálního porodu a následné involuci děložní. A možností poslední je neplodnost u nerodivších žen, s ní spojené chronické ovulační poruchy a zvýšené hladiny estrogenu (Goldstein, 2013).

Turner (1991) ve studii případů a kontrol zkoumal vliv počtu těhotenství na riziko vzniku ca endometria. V případové skupině bylo 538 žen ve věku 28-74 let, které byly hospitalizovány mezi lety 1983-1988, v kontrolní skupině bylo 1925 žen ve věku 25-74 let. Relativní riziko onemocnění nekleslo s celkovým počtem porodů během života, avšak bylo sníženo u žen se zvýšeným počtem spontánních potratů či interrupcí. Nebyl nalezen vztah mezi rizikem vzniku ca endometria a věkem matky při prvním těhotenství. Avšak se zvyšujícím se věkem při posledním těhotenství riziko vzniku ca endometria klesalo. Tato spojitost byla silnější u žen mladších či premenopauzálních. Toto zjištění naznačuje krátkodobý ochranný vliv těhotenství. Naproti tomu faktory jako je nuliparita či premenopauza mohou podporovat růst již existujících rakovinných buněk, avšak neiniciují jejich vznik.

Ve studii Özler et al. (2013) nebyly zjištěny významné rozdíly při porovnání klinických a patologických parametrů u žen s jedním až čtyřmi porody a ženami s pěti a více porody za život. Při porovnání z hlediska věkových skupin byly nalezeny významné rozdíly. Zatímco u žen nerodivších byl diagnostikován ca endometria histologicky agresivnější již v mladším věku, u žen s pěti a více porody byl ca endometria diagnostikován až po menopauze. Šlo o typ nádoru s dobrou prognózou a v raném stádiu. Výsledky naznačují pokles ochranného vlivu těhotenství v pokročilém věku. Dobu od posledního porodu můžeme považovat za faktor pro riziko vzniku ca endometria (Özler et al., 2013).

Merill (2005) ve svém přehledovém článku diskutuje potencionální mechanismy vysvětlující vztah mezi věkem matky při narození prvního dítěte a rozvojem ca endometria. Došel k závěru, že starší věk (obvykle definován nad 35 let a více) při porodu prvního dítěte je spojen se sníženým rizikem ca endometria. Naopak mladší věk (zpravidla pod 19. rok) je spojen se zvýšeným rizikem vzniku ca endometria. Avšak Setiawan (2012) uvádí, že porod ve vyšším věku je spojován s nižším rizikem ca endometria. Stejně tomu bylo ve studii Mogren, Stenlund a Högberg (2001), kde bylo zjištěno rostoucí relativní riziko ca endometria s rostoucím věkem matky při prvním porodu. Spojitost mezi počtem porodů a jinými faktory je nejasná. Tato studie spojovala na úrovni jednotlivců 17 epidemiologických studií

a provedla souhrnnou analýzu 8671 případů žen s ca endometria a 16562 žen v kontrolní skupině. Riziko ca endometria klesalo se zvyšujícím se věkem při posledním porodu a toto snížené riziko přetrvávalo mnoho let. Ženy, které byly při posledním porodu ve věku 40 let a výš, měly riziko ca endometria o 44% nižší ve srovnání s ženami, které porodily své poslední dítě v 25 letech. Riziko se snižuje přibližně o 13% za každých 5 let.

V přehledovém článku se Hollander zaměřuje na vztah mezi rizikem vzniku ca endometria, samovolným potratem a interrupcí. Byla použita data z náhodně vybraného vzorku žen ve věku 55-69 let. Analýza byla založena na dílčím vzorku 28848 žen, které byly po menopauze, neprodělaly hysterektomii ani žádné onkologické onemocnění (kromě rakoviny kůže). Ženy po menopauze, u kterých byl diagnostikován ca endometria, byly méněkrát těhotné a více let ovulovaly, pro časně menarche a pozdní menopauzu (Hollander, 1996). Stejně výsledky publikoval ve své studii i Al a Smith (1993). Ve studii Merill (2005) by stoupající počet interrupcí spojen s mírně zvýšeným rizikem. Kromě toho, podle výsledků velké kohortové studie, častěji než u zdravých žen, končilo jejich poslední těhotenství spontánním potratem, a během života podstoupily interrupci. Ženy, které prodělaly spontánní potrat v dřívějším těhotenství, měly riziko vzniku ca endometria nižší než ženy, které prodělaly spontánní potrat v těhotenství posledním. A konečně, ženy, které prodělaly interrupci, měly riziko vzniku ca endometria 2,5krát vyšší než ženy, které interrupci nepodstoupily. U žen s ca endometria, které během života podstoupily interrupci, pouze 17% z nich opět otěhotnělo a porodilo živé dítě, 50% samovolně potratilo. Naproti tomu zdravé ženy, bez ca endometria, které během života podstoupily interrupci, 48% znovu otěhotnělo a porodilo živé dítě, a jen 4% samovolně potratila. Zvýšené riziko u žen, které měly interrupci, a u těch, jejichž poslední těhotenství skončilo samovolným potratem, je těžké vysvětlit. Bylo obtížné vyvozovat závěry, vzhledem k tomu, že počet žen s ca endometria, které zároveň během života podstoupily interrupci, byl malý. Nicméně, u těchto žen, častěji než ostatních, končilo poslední těhotenství samovolným potratem. Předpokládá se, že ženy, které mají nedostatek progesteronu, s větší pravděpodobností než ostatní samovolně potratí, nebudou moci znovu otěhotnět a nakonec u nich dojde k rozvoji ca endometria. Z toho plyne, že samovolný potrat u posledního těhotenství může být ukazatelem nedostatku progesteronu a rizikovým faktorem rizika vzniku ca endometria (Hollander, 1996). Tyto výsledky ve své práci z roku 2011 diskutuje Pocobelli, který ovšem došel k závěru, že historie neúplných těhotenství nemá vliv na riziko vzniku ca endometria. Jedním z možných vysvětlení by mohly být zatím nízké hladiny progesteronu v časně fázi těhotenství u žen s neúplným těhotenstvím

oproti ženám, které jsou na konci těhotenství vystaveny vysokým hladinám progesteronu (Pocobelli, 2011).

Hladina endogenních hormonů, která může mít vliv na riziko vzniku karcinomu endometria, se liší u žen s jednočetným a dvojčetným těhotenstvím. Ve studii Jianguang byla použita databáze Swedish Family-Cancer a data Swedish Cancer Registry 30409 žen s dvojčetným těhotenstvím pro vyhodnocení následného rizika ca endometria. U 210 žen z celkového počtu byl diagnostikován ca endometria. Ze studie vyplývá nezměněné riziko vzniku ca endometria u žen s dvojčetným těhotenstvím vůči ženám s těhotenstvím jednočetným (Jianguang, 2007). Studie Albrektsen et al. zkoumala vliv narození dvojčat a pohlaví dětí na riziko vzniku ca endometria u matky. Prospektivní kohortová studie populace 1094017 rodivších žen ve věku 30-74 let, včetně 3356 případů s ca endometria. U 27158 matek dvojčat došlo ve 101 případech ke vzniku ca endometria. Matky dvojčat s oběma pohlavími mužským měly zvýšené riziko vzniku ca endometria oproti matkám s jednočetným těhotenstvím, zatímco matky dvojčat s oběma pohlavími ženskými měly zvýšené riziko pouze před 55. rokem života. Žádné významné spojitosti nebyly pozorovány u matek dvojčat rozdílného pohlaví (Albrektsen et al., 2008).

Vliv historie těhotenství na riziko vzniku karcinomu ovaria

Na rozdíl od typů rakovin, které nejsou hormonálně závislé, vykazuje ca ovaria snížení incidence ve věku kolem 50. roku života, jako by končící aktivita menstruačního cyklu snižovala riziko (Franceschi, 1989). Také nuliparita jeví zvýšené riziko vzniku ca ovaria ve srovnání s rodivšími ženami, což naznačuje protektivní povahu těhotenství (Titus- Ernstoff et al., 2001). Velké epidemiologické studie se snaží oddělit reprodukční proměnné, jako jsou parita a věk při prvním a posledním porodu. Je však nutno brát v potaz, kolik porodů celkem žena měla a v jakém roce života. Je nutno brát v potaz matoucí proměnné jako je například socio-ekonomický status a stravovací návyky, pokud jde o ca ovaria (Franceschi, 1989). Rozhodnutí nekojit své dítě zvyšuje riziko premenopauzálního ca ovaria (Steube a Schwarz, 2010). Ve studii Mogren, Stenlund a Högborg (2001) byl zkoumán vliv stáří matky, parity, porodní hmotnosti, vícečetného těhotenství a preeklampsie na riziko vzniku ca ovaria. Údaje o 40951 ženě mezi lety 1955-1995 byly získány z matrik a Švédského onkologického registru. Výsledky byly následující. Vyšší věk matky při prvním porodu a porodech následujících byl spojen s rostoucím relativním rizikem ca ovaria a prsu, avšak multiparita, hormonální

antikoncepce a kojení je faktorem ochranným. Podobné výsledky byly prezentovány i ve studii Titus-Ernstoff et al. (2001). Ti sledovali faktory reprodukční i menstruační. Riziko ca ovaria bylo sníženo u žen rodivších oproti nuliparám. Snížené riziko vzniku ca ovaria bylo i u žen rodivších a multipar. Odlišný výsledek byl u žen, které měly první nebo poslední porod ve vyšším věku, zde riziko ca ovaria oproti studii Mogren, Stenlund a Högberg (2001) klesalo.

Studie Lambe et al. dala příležitost prozkoumat vztah mezi dvojčetným těhotenstvím a rizikem vzniku ca ovaria. Mezi 5149 ženami narozenými od roku 1925 ve Švédsku s dg ca ovaria bylo identifikováno 129 případů porodů dvojčat. Z tohoto počtu bylo pouze 34 porodů monozygotních dvojčat a riziko ca ovarii je u těchto žen nezměněno. Naopak u žen s dizygotními dvojčaty byla prokázána zvýšená hladina progesteronu v krvi matky, která má protektivní charakter při riziku vzniku ca ovarii. (Lambe et al., 1999). Stejně tak tomu bylo u krátkého časového období od posledního porodu. Spontánní abort, interrupce ani porod mrtvého plodu nijak nesouviseli s rizikem vzniku ca ovaria, na rozdíl od porodu dvojčat, který riziko snižoval. Snížené riziko měly ženy, které během života kojily, oproti ženám, které nekojily vůbec. Věk při menarche či menopauze ani vlastnosti menstruačního cyklu nijak nesouvisely s rizikem vzniku ca ovaria.

Těhotenství poskytuje dlouhodobou ochranu a se zvyšujícím se počtem porodů klesá relativní riziko ca ovaria. Ten se nejčastěji vyskytuje u nerodící, neplodné ženy s familiárním výskytem BRCA 1. A závěrem, nebyly zjištěny žádné signifikantní asociace mezi nízkou či vysokou porodní hmotností, preeklampií a rizikem vzniku ca ovaria (Mogren, Stenlund a Högberg, 2001).

Vliv historie těhotenství na riziko vzniku karcinomu prsu

Těhotenství je nejúčinnější přírodní ochrana prostřednictvím diferenciací populace buněk, které jsou méně citlivé vůči karcinogenům, dále prostřednictvím snížení proliferační aktivity v prsní žláze a poklesem cirkulujícího růstového hormonu (Schindler, 2011).

Reprodukční faktory, jako je stáří při menarche a při narození prvního dítěte, počet narozených dětí a celková doba kojení, jsou hlavními determinanty pro riziko vzniku ca prsu (Schindler, 2011). Strassmann (1999) ve svém článku zkoumal vztah mezi ca prsu a expozicí hormony během normálního menstruačního cyklu. Během menstruačního cyklu ovariální hormony stimulují proliferaci buněk v epitelu prsní tkáně a tím zvyšují riziko náhodné

genetické chyby vedoucí k možnému malignímu zvrhnutí. Ženy s menarche ve věku 12 let a méně, s krátkým menstruačním cyklem, měly čtyřnásobně zvýšené riziko ca prsu ve srovnání se ženami s menarche ve věku 13 let a výš, s dlouhým menstruačním cyklem. Nedávno bylo zjištěno, že i porodní váha může být rizikovým faktorem. Riziko ca prsu stoupá s rostoucí porodní hmotností dítěte. Základním mechanismem této teorie je zvýšená hladina růstového hormonu v těle ženy s vyšší porodní hmotností dítěte. Ten může zvýšit počet vnímavých kmenových buněk v prsní žláze nebo iniciovat růst nádoru prostřednictvím mutací DNA. Naopak studie Jianguang (2007) hodnotila riziko ca prsu u 30 409 žen s dvojčetným těhotenstvím. Ze studie vyplývá výrazné snížení rizika ca prsu u žen po dvojčetném těhotenství oproti ženám s těhotenstvím jednočetným. Ženy s menstruačním cyklem delším než 40 let mají riziko ca prsu dvojnásobně vyšší než ženy, jejichž menstruační cyklus trval 30 let a méně. Počet ovulačních cyklů je významným faktorem ovlivňujícím riziko ca prsu pro svou kumulativní expozici estrogenem a progesteronem (Schindler, 2011).

Ve studii Franceschi (1989) jevíla nuliparita zvýšené riziko ca prsu ve srovnání s rodivšími ženami, což naznačuje protektivní povahu těhotenství. Ozmen et al. (2009) zjistili zvyšující se riziko s rostoucím věkem žen (≥ 50), s rostoucím věkem při prvním porodu (≥ 35), interrupci a pozitivní rodinnou anamnézou ca prsu.

Babita et al. (2014) popisují snížení rizika ca prsu s rostoucím počtem porodů a klesajícím věkem při prvním porodu. Huo et al. (2008) studovali vztah mezi reprodukčními faktory a rizikem ca prsu u nigerijských žen. V případové skupině 819 žen a 569 žen v kontrolní skupině. Ženy s menarche před 17. rokem života měly oproti ženám s menarche po 17. roku vyšší riziko ca prsu. Klesající parita byla významně spojena se zvyšujícím se rizikem ca prsu, avšak věk při prvním porodu nebyl nijak významný. Brzká menopauza, ať už přirozená či provedena chirurgicky (při oboustranné ovariectomii), riziko ca prsu snižuje. V tomto případě má chirurgicky provedená menopauza největší ochranný efekt před 40. rokem života. Ženy s prvním porodem před 20. rokem života mají o polovinu nižší riziko ca prsu oproti ženám s prvním porodem po 20. roce. A naopak ženy s prvním porodem po 30.- 35. roce života mají toto riziko zvýšené (Merril et al., 2005; Ritte et al., 2013).

V norské prospektivní studii prokázali závislost rizika ca prsu na délce prvního těhotenství. Ženy s porodem ve 32. týdnu gestace a dříve měly relativní riziko zvýšené oproti ženám s porodem ve 40. týdnu a později. K dispozici je kvantitativní vztah mezi hladinou koncentrace progesteronu ve 3. trimestru a rizikem ca prsu. Ženy s vysokými hladinami progesteronu v těhotenství měly do 50. roku života výrazně snížené riziko ca prsu. Ženy s preeklampií v prvním těhotenství měly snížené riziko ca prsu, pro zvýšené hladiny

progesteronu a snížené či normální hladiny estradiolu. Zvláště starší prvorodičky (Schindler, 2011). Ve studii Mogren, Stenlund a Högberg zkoumali vliv stáří matky, parity, porodní hmotnosti, vícečetného těhotenství a preeklampsie na riziko vzniku ca prsu. Údaje o 40951 ženách mezi lety 1955-1995 byly získány z matrik a Švédského onkologického registru. Vyšší věk matky při prvním porodu byl spojen s rostoucím relativním rizikem ca prsu. Multiparita je ochranným faktorem pro všechny gynekologické nádory včetně ca prsu. Těhotenství poskytuje dlouhodobou ochranu a se zvyšujícím se počtem porodů riziko ca prsu klesá. Zvyšující se věk matky při porodu byl spojen se zvyšujícím se relativním rizikem ca prsu. Se zvyšujícím se počtem porodů riziko naopak klesalo. Avšak nebyly zjištěny žádné signifikantní asociace mezi nízkou či vysokou porodní hmotností a preeklampsií a rizikem vzniku ca prsu (Mogren, Stenlund a Högberg 2001).

Spontánní potraty či interrupce nevykazovaly vliv na riziko ca prsu. Ženy s pozitivní rodinnou anamnézou ca prsu v první linii nevykazovaly stejně zvýšenou ochranu pro multiparitu jako ženy bez pozitivní rodinné anamnézy. Nicméně ochranným faktorem pro ně byl první porod před dovršením 20. roku života. Vysoký počet menstruačních cyklů a hladiny endogenního estradiolu jsou spojeny se zvýšeným rizikem ca prsu (Schindler, 2011).

Predispozice genu BRCA1 a BRCA2

Predispozice genu BRCA1 reguluje normální diferenciaci buněk. Vlivem těhotenství dochází k diferenciaci buněk prsní žlázy, a proto mohou reprodukční faktory ovlivňovat riziko ca prsu u nositelek mutace genu BRCA1, BRCA2 jinak, než je tomu u žen nezatížených touto genetickou mutací. Do této kohortové retrospektivní studie bylo zapojeno 1601 žen, u 853 byl diagnostikován ca prsu. Nebyl statisticky významný rozdíl v riziku ca prsu mezi ženami rodivšími a nerodovšími. Mezi ženami se zvyšujícím se počtem porodů se statisticky významně snižovalo riziko ca prsu, o 14% s každým porodem. U nositelek mutace genu BRCA2 bylo riziko ca prsu zvýšeno s prvním porodem ve věku 25- 29 let oproti nositelkám s prvním porodem před 20. rokem života. Zatímco u nositelek genu BRCA1 bylo zjištěno snížené riziko ca prsu při prvním porodu po 30. roku věku oproti nositelkám s prvním porodem před 20. rokem. Historie těhotenství (interrupce, spontánní potraty) ani historie kojení nebyly nijak statisticky spojené s rizikem ca prsu. Závěrem: nosičství mutace genu BRCA1, BRCA2 vykazuje podobné snížení rizika ca prsu se zvyšující se paritou jako je tomu u nezatížené populace (Andrieu et al., 2006). Do studie případů a kontrol Jernström

et al. (2004) bylo zapojeno 965 nositelek mutace genu BRCA1 (685) a BRCA2 (280) s diagnostikovaným ca prsu a 965 žen v kontrolní skupině. Ženy s mutací genu BRCA1, jejichž celková doba kojení během života byla delší než jeden rok, měly snížené riziko ca prsu. Bohužel žádná takováto souvislost nebyla nalezena u žen s mutací genu BRCA2.

2 VLIV KOJENÍ NA RIZIKO VZNIKU KARCINOMU PRSU

Známými rizikovými faktory pro riziko vzniku ca prsu jsou vyšší věk, časná menarche, pozdní menopauza, nuliparita, vyšší věk při prvním porodu, pozitivní osobní anamnéza ca ovaria, benigní proliferativní onemocnění prsu, pozitivní rodinná anamnéza ca prsu, hormonální substituční terapie a genetické mutace. Dalším potenciálním faktorem, který může ovlivnit rozvoj ca prsu je kojení (Morris, 2009). U žen, které kojily, byl prokázán snížený výskyt ca prsu, i když konkrétní příčina nebyla objasněna. Předchozí studie naznačují, že kojení snižuje riziko ca prsu prostřednictvím dvou mechanismů: diferenciací prsní tkáně a snížením celkového počtu ovulačních cyklů během života ženy. V této souvislosti je jednou z hlavních složek mateřského mléka, u které se předpokládá ovlivnění rizika ca prsu, alfa-laktalbumin. Nádorová buněčná smrt může být indukována mléčným komplexem lidského alfa-laktalbuminu a kyseliny olejové (HAMLET - Human Alpha-Lactalbumin Made Lethal to Tumor Cells). HAMLET indukuje apoptózu pouze v nádorových buňkách, zatímco normálně diferencované buňky jsou k jeho účinkům rezistentní. Proto může HAMLET poskytnout bezpečnou a účinnou ochranu proti vzniku ca prsu (Franca-Botelho et al., 2012). Mnoho studií prozkoumalo vliv kojení na prevenci ca prsu, avšak výsledky nejsou jednotné. Cílem přehledové práce Mohammad bylo prozkoumat vliv dlouhodobého kojení na prevenci ca prsu. Bylo zahrnuto 7 studií případů a kontrol, 1 kohortová studie a 1 systematický přehled. Výsledkem je inverzní vztah mezi kojením a ca prsu u žen, které kojily déle než 6 měsíců. Existuje několik hypotéz, které objasňují roli kojení v prevenci ca prsu. Tyto hypotézy naznačují, že zvyšující se délka kojení snižuje počet ovulačních cyklů během života a tím snižuje riziko ca prsu u mladých matek. Taktéž produkce prolaktinu, která snižuje kumulativní expozici estrogenem a inhibuje karcinogenezi prsu (Mohammad 2014). V přehledové práci Lancet (2012) byla shromážděna data ze 47 epidemiologických studií ze 30 zemí světa, které zahrnovaly informace o historii kojení v reprodukčním věku od 50302 žen s diagnostikovaným invazivním ca prsu a 96973 žen v kontrolní skupině. Průměrná délka kojení byla u žen s ca prsu kratší (9,8 měsíců) než u žen v kontrolní skupině (15,6 měsíců). Toto platilo zejména u studií v Severní Americe a některých evropských zemích, kde mají ženy tendenci kojit kratší dobu, pokud vůbec. Relativní riziko ca prsu se snížilo průměrně o 4,3% na každých 12 měsíců kojení. Pokles relativního rizika ca prsu se v souvislosti s kojením nelišil u žen v rozvojových zemích a zemích vyspělých. Odhaduje se, že kumulativní incidence ca prsu nad 70let je ve vyspělých zemích 5-7/ 100 žen, oproti 1-2/

100 žen v zemích rozvojových, v důsledku průměrné celkové délky kojení během života. I když je známo, že je těžké určit přesný vliv délky kojení, neboť se předpokládá, že čím dříve měla žena dítě, tím více bude mít dětí, které bude celkově déle kojít.

Za účelem objasnění vlivu kojení v prevenci ca prsu, Gajalakshmi et al.(2009) provedli velkou studii případů a kontrol v Indii s 1866 případy a 1873 kontrolami. Zjištěním této studie bylo snížení rizika dlouhodobým kojením u žen premenopauzálních ve srovnání s ženami po menopauze. Podle Steube a Schwarz (2010) rozhodnutí nekojit své dítě/děti zvyšuje riziko premenopauzálního ca prsu. Kohortová studie Redondo et al. (2012) prezentuje výsledky 510 španělských žen s dg ca prsu v letech 1997 a 2010. Došli k závěru, že delší doba kojení (alespoň 7 měsíců a déle) v kombinaci s nižší paritou (2 děti a méně) snižují riziko ca prsu. Gonzáles-Jiménez et al. (2014) zkoumali ve své retrospektivní studii 504 žen ve věku 19-91 let s dg ca prsu mezi lety 2004-2009 ve Španělsku. Porovnávali ženy rodivší a nerodivší. Faktorem zohledněným byla délka kojení u žen rodivších. Závěrem studie bylo snížené riziko ca prsu u žen s celkovou délkou kojení více než 6 měsíců. Huo et al.(2008) prokázali snižující se riziko ca prsu o 7% s každými 12 měsíci kojení.

Dle Pakseresht et al. (2009) je ca prsu v Indii druhou nejčastější malignitou u indických žen, a je na vzestupu. Cílem jejich práce bylo zjistit souvislost různých rizikových faktorů a ca prsu u žen v Dillí. Bylo sledováno 332 žen ve věku 25-80 let, 115 žen s dg ca prsu a 217 bez dg ca prsu. Mezi rizikové faktory byly zařazeny: věk, parita, kojení, věk při menarche a menopauze, rodinná anamnéza. Došli k závěru, že pouze délka kojení má souvislost s rizikem ca prsu. Součet průměrné doby kojení všech dětí byl 6,58 roků u žen v případové skupině a 7,4 roků u žen ve skupině kontrolní. Ostatní faktory byly bez souvislosti s rizikem ca prsu. Babita et al. (2014) ve své studii případů a kontrol, která proběhla od srpna 2009 do července 2010 v Indii, zkoumali 128 žen s dg ca prsu a stejný počet žen v kontrolní skupině. Zaznamenali snížení rizika ca prsu s rostoucí délkou kojení. Msoly et al. (2010) provedli studii s 800 ženami v Tunisu a prokázali významné inverzní riziko ca prsu spojené s dlouhodobým kojením u žen premenopauzálních i po menopauze. Ke stejnému závěru došli ve své studii i Shema et al. (2007) provedené v Izraeli. Kromě toho i Akbari et al. (2011) provedli studii případů a kontrol a zjistili, že ženy, které kojily své dítě/děti nejméně 18 měsíců, měly ve srovnání s ženami, které nikdy nekojily, výrazně snížené riziko ca prsu. Dokonce dle přehledové práce Martin et al. z roku 2005 měly ženy, které samy byly v dětství kojeny, nižší riziko ca prsu oproti ženám, které kojeny nebyly. Silva et al. (2010) ve své studii případů a kontrol na Srí Lance zjistili významné inverzní riziko mezi celkovou dobou kojení během života, průměrnou dobou kojení na dítě a rizikem ca prsu. Také Stuebe et al. (2009)

provedli rozsáhlou studii s 60075 ženami a zjistili inverzní vztah u premenopauzálních žen, které kdy kojily. Huo et al. (2008) provedli studii v Nigérii a došli ke zjištění, že s každými 12 měsíci kojení klesá riziko vzniku ca prsu o 7%. Avšak systematický přehled Yang, Jacobsen (2008) 30 studií případů a kontrol a 1 kohortové studie, publikovanými mezi lety 1999-2007, nepřinesl jednoznačnou odpověď, zda má kojení ochranný vliv na riziko ca prsu pro rozporuplnost výsledků jednotlivých studií. Nagata et al. (2012) v Japonsku provedli systematický přehled 8 studií a došli k závěru, že kojení může snížit výskyt ca prsu. Podle výzkumu 4 celostátních nádorových registrů, kojení snižuje riziko vzniku ca prsu u žen před menopauzou. Účinek může být navíc zvýšen, jde-li o kojení v raném věku. Do studie bylo zahrnuto 5878 pacientek s dg ca prsu a 8216 žen v kontrolní skupině. Bylo zjištěno, že laktace byla spojena s 22% snížením rizika ca prsu. Avšak nebylo zjištěno snížení rizika u žen po menopauze bez ohledu na historii kojení. Bylo také zjištěno, že čím více žena během svého života kojí, tím nižší má riziko ca prsu. Výzkum však nedává odpověď na otázku, proč není riziko ca prsu snižené i u žen po menopauze (Modern medicine, 1994). Podle Science news z roku 2002 čím více žena porodí dětí a čím více žena své dítě/děti kojí, tím nižší riziko rozvoje ca prsu má. Toto zjištění může pomoci vysvětlit důvod nárůstu ca prsu u žen ve vyspělých zemích. Vědci na Oxfordské univerzitě v Anglii analyzovali data 147275 žen, které se zúčastnily 47 studií ve 30 zemích světa. Z celkového počtu byl u 50602 žen diagnostikován ca prsu. Riziko ca prsu u žen klesalo o 7% za každé jejich narozené dítě a o 4,3% za každý rok kojení. Účinky byly stejné ve vyspělých i rozvojových zemích, u žen různého věku a etnického původu. V případě žen ve vyspělých státech, by podle těchto čísel stačilo mít tolik potomků a kojit je stejně dlouho, jako tomu bylo v 19. století, a riziko ca prsu by ve věku 70- ti let bylo o polovinu menší, než je tomu nyní. Pouze u 2,7 žen ze 100 by se rozvinul ca prsu. Kdyby ženy ve vyspělých zemích kojily každé ze svých dětí v průměru o 6 měsíců déle, než je dnes typické, mohlo by riziko ca prsu klesnout asi o 5 %. Kdyby vědci odhalili podstatu protektivní povahy kojení, byli by schopni vytvořit lék, který by snižoval riziko ca prsu.

Cílem přehledové práce Al-Daihan, Shafi (2012) bylo identifikovat faktory, které mohou mít souvislost s etiologií ca prsu u žen v Saudské Arábii. Do dnešního dne nebyl uznán jediný faktor příčiny vzniku ca prsu. V roce 2007 bylo z celkového počtu nově diagnostikovaných onkologických onemocnění u žen 26% právě ca prsu. Příčinou rostoucí tendence výskytu ca prsu by mohla být změna životního stylu - vyšší věk při prvním těhotenství a kratší doba kojení. Do roku 2025 se odhaduje nárůst nově diagnostikovaných ca prsu o 350% a zvýšení úmrtnosti na tuto dg o 160%.

3 VLIV ŽENSKÉ NEPLODNOSTI A JEJÍ LÉČBY NA RIZIKO VZNIKU KARCINOMU OVARIA, KARCINOMU ENDOMETRIA A KARCINOMU PRSU

Ženská neplodnost a riziko vzniku karcinomu ovaria, karcinomu endometria a karcinomu prsu

Je důležité si uvědomit, že neplodnost sama o sobě je rizikovým faktorem pro rozvoj některých gynekologických malignit, zvláště pak ca ovaria a endometria. (Sallam, Abdel-Bak, Sallam, 2013). V roce 1971 Fathalla vyslovil teorii, že u neplodných žen by mohlo být zvýšené riziko ca ovarii způsobeno opakovanými ovulacemi bez přerušení těhotenstvím či kojením, kdy je kůra ovarii poškozována měsíc co měsíc bez pauzy. Podle této teorie "nepřetržité ovulace" by indukční terapie ovulace nebo hyperstimulace měla zvyšovat riziko ca ovarii. Na podporu této teorie Burdette et al. (2006) studovali šíření povrchových buněk epitelu ovarii u myší, které byly stimulovány pomocí gonadotropinu březích klisen a lidského gonadotropinu. Zjistili, že proliferace povrchových buněk epitelu byla významně vyšší u myší stimulovaných v porovnání s kontrolní skupinou myší. Murdoch (2003) prezentoval, že integrita DNA povrchových buněk epitelu je ohrožena reaktivními oxidanty a zánětlivými mediátory tvořenými během ovulačního procesu, a že proces selhání opravy či buněčné smrti daných buněk je determinantou v etiologii metaplázie a karcinogeneze ovarii.

V roce 1977 Mosgaard et al. provedli studii případů a kontrol u dánských žen (mladších 60 let) s diagnostikovaným ca ovaria v letech 1989-1994. Součástí výzkumu bylo 684 případů a 1721 kontrola. Zjistili, že neplodnost představuje zvýšené riziko ca ovarii. Subfertilní nulipary bez in vitro fertility (IVF) léčby měly vyšší riziko ca ovaria ve srovnání s ženami bezdětnými ale plodnými. Podobné výsledky zjistili i Modan et al. (1998). Ti studovali 2496 neplodných žen léčených pro sterilitu v letech 1964-1974. Zjistili, že neplodné pacientky prokazovaly vyšší riziko ca ovarii endometria i prsu než běžná populace. Stejně tak australská studie Venn et al. (1999) srovnávala riziko ca ovaria, prsu a endometria u 20656 žen, které podstoupily léčbu neplodnosti, a 9044 žen, které léčbu nepodstoupily. Studie odhalila výrazně zvýšený výskyt ca endometria v exponované skupině, i když výskyt ca prsu i ovaria byl srovnatelný v obou skupinách. Britská studie Silva et al. (2009) potvrdila tyto výsledky. Ve skupině 7355 žen s ovulačními poruchami byl hlášen vyšší výskyt ca prsu a endometria.

Ve studii Benshushan et al. (2001) autoři provedli studii případů a kontrol u žen s potvrzenou dg. ca endometria. Zjistili, že nuliparita a neplodnost byly nezávislé faktory významně spojené s ca endometria. Ve větší retrospektivní studii Brinton et al. (2005), zahrnující 12193 neplodných žen, z nichž mělo 581 diagnostikovaný ca endometria, zjistili výrazně zvýšené riziko ca endometria a ovaria u pacientek s primární neplodností. Další analýza ukázala, že pacientky s primární neplodností pro anovulační cykly měly zvýšené riziko ca endometria, zatímco pacientky s tubulárním charakterem neplodnosti měly zvýšené riziko ca ovaria. Primární neplodnost androgenního charakteru byla spojena se zvýšeným rizikem ca endometria. V nedávné studii Liat et al. (2012) studovali kohortu 2431 izraelské ženy, které byly léčeny pro neplodnost v letech 1964-1974. Došli k závěru, že neplodnost je spojena s výrazně vyšším rizikem ca endometria a hraničně zvýšeným rizikem ca prsu, zatímco riziko ca ovarii zjištěno nebylo (Sallam, Abdel-Bak, Sallam, 2013).

Léčba ženské neplodnosti a riziko vzniku karcinomu ovaria, karcinomu endometria a karcinomu prsu

V současné době 2-3 % všech narozených dětí v západních zemích jsou počaty pomocí asistované reprodukce (Kremer et al., 2008, Wright et al., 2008). V Holandsku se počet léčebných cyklů mezi lety 1996-2005 zvýšil o 40% (Kremer et al., 2008). Jsou známy vážné nežádoucí účinky v souvislosti s léčbou neplodnosti. Zejména vztah mezi neplodností, reprodukční strategií a rizikem gynekologických malignit vzbudil v posledních letech velký zájem. Hodnocení rizika gynekologických malignit u žen léčených pro neplodnost je velmi složité a to především v důsledku mnoha faktorů, které ji mohou způsobovat, včetně počtu porodů (Tamao et al., 2014). Patří mezi ně i skutečnost, že neplodnost sama o sobě je známým rizikovým faktorem pro některé typy gynekologických malignit (Sallam, Abdel-Bak, Sallam, 2013). Přehledová práce Tamao et al. (2014) se zabývá možnou souvislostí mezi léčbou neplodnosti a rizikem ca ovaria, a to prostřednictvím sumarizace dosud publikované literatury. Výzkumy týkající se rizika ca prsu přinesly rozporné výsledky a výzkumy na toto téma jsou oprávněné. Naopak mnoho studií naznačuje, že léky používané k indukci ovulace při IVF léčbě mohou zvyšovat riziko ca endometria (Sallam, Abdel-Bak, Sallam, 2013). Hlavním cílem práce Tamao et al. bylo poskytnout přesvědčivou odpověď na otázku, zda léky používané při léčbě neplodnosti zvyšují riziko ca ovaria. V této analýze se zaměřili na různé typy používaných léků a léčebných plánů,

a poskytuje další pohled, pokud jde o dlouhodobý vztah mezi užíváním léků při léčbě neplodnosti a rizikem vzniku *ca* ovaria. Celkem bylo vzato 127 studií, z toho 97 přehledových prací a metaanalýz, 11 studií případů a kontrol a 19 kohortových studií (Tamao et al., 2014). Léky pro indukci ovulace jsou nyní široce používány v léčbě ženské neplodnosti. Ty byly původně zavedeny pro léčbu žen s anovulačními cykly (Roy et al., 1963). Se zavedením asistované reprodukce (IUI - intrauterinní inseminace, IVF - in vitro oplodnění a ICSI - intracytoplazmatická injekce spermií) byly do léčby zavedeny léky pro "řízenou ovariální hyperstimulaci" (Cohen et al., 2005). Dalšími léky jsou léky pro léčbu nedostatečnosti luteální fáze a opakovaných potratů (Minassian et al., 1988; Sallam et al., 2011; Ray et al., 2012). Od svého uvedení na trh se díky indukční terapii ovulace podařilo otěhotnět vysokému počtu párů, které byly dříve bez šance na početí. Odhaduje se, že do června roku 2012 se díky asistované reprodukci narodilo pět milionů dětí. Nicméně nutno si přiznat, že indukční terapie ovulace není bez rizika a komplikací. Zejména obavy z dlouhodobého užívání těchto léků bylo důvodem ke strachu z gynekologických malignit (Sallam, Abdel-Bak, Sallam, 2013).

Indukční terapie ovulace a riziko karcinomu ovaria

Prvotním a dosud stále nejpoužívanějším lékem pro indukci ovulace je Kломifen citrát (CC) (Roy et al., 1963). Přesný mechanismus účinku není přesně znám, ale předpokládá se antiestrogenní efekt s estrogenními účinky (Sallam, Abdel-Bak, Sallam, 2013). CC je používán již od roku 1960, a je stále považován za jeden z nejvíce důležitých látek v boji s anovulační neplodností. Kromě toho se toto činidlo používá samostatně nebo v kombinaci s jinými látkami pro stimulaci ovaríí. CC je selektivní modulátor estrogenových receptorů, který zvyšuje hladinu estradiolu a progesteronu a je také schopen zvýšit buněčnou proliferaci. Ta předpokládá zvýšené riziko gynekologických nádorů jako je *ca* ovaria, endometria a prsu. Nicméně podle studie Shushan et al. (1996) stimulace ovaríí nemá vliv na riziko vzniku *ca* ovaria. Ve studii Mosgaard et al. (1997) riziko *ca* ovaria nestoupalo u nulipar léčených stimulací ovaríí pro neplodnost oproti nuliparám plodným. Stejně tak tomu bylo u nulipar léčených pro neplodnost pomocí CC a neplodných nulipar bez léčby. Podobné výsledky byly hlášeny v retrospektivní kohortové studii Brinton et al. (2005) s 12193 neplodnými ženami. V této studii nenašli významné zvýšení rizika *ca* ovaríí u žen léčených CC nebo gonadotropiny oproti ženám neléčeným pro sterilitu. Podobně tomu bylo i ve studii

Calderon-Margalit et al.(2009), kde nebyla nalezena žádná významná souvislost mezi indukční terapií ovulace a rizikem ca ovarii.

Nicméně, ne všechny studie dosáhly těchto závěrů a to zejména u pacientek podstupujících indukční léčbu ovulace u asistované reprodukce (IVF nebo ICSI). Kupříkladu, Lerner-Geva et al. (2003) studovali 1082 izraelských žen, které podstoupily IVF léčbu, a zjistili u nich zvýšené riziko ca ovaria.

Ve snaze objasnit tuto otázku, Kashyap et al. (2004) provedli metaanalýzu studií provedených u pacientek podstupujících metody asistované reprodukce. Byly zahrnuty 3 kohortové a 7 studií případů a kontrol. Zjistili výrazně zvýšené riziko ca ovaria u pacientek podstupujících léčbu neplodnosti ve srovnání s kontrolní skupinou. Nicméně, došli k závěru, že ženy léčené pro neplodnost, mohou mít riziko ca ovaria dokonce nižší oproti ženám neplodným, ale neléčeným. Nejnovější studie tyto závěry potvrzují. Ve studii Liat et al. (2012) nedošli k významnému zvýšení rizika ca ovarii po terapii CC nebo gonadotropiny. Ve studii Rössing et al. (2004) hodnotili soubor 3837 žen, kde byl u 11 žen diagnostikován ca ovaria. Z toho 9 žen prodělalo léčbu CC, 5 z těchto 9 žen braly CC 12 a více měsíců. Léčba CC kratší než 12 měsíců nebyla spojena s vyšším rizikem oproti zdravé populaci. Podobné výsledky byly dosaženy prostřednictvím studie Sanner et al. (2009), kteří hodnotili výskyt ca ovaria u pacientek, které byly léčeny pro anovulační poruchu pomocí CC nebo gonadotropinů. Také po léčbě gonadotropiny bylo riziko ca ovaria zvýšeno, po užívání CC dokonce 3krát. V retrospektivní studii Brinton et al. (2004) hodnotili skupinu 12193 žen léčících se pro neplodnost. Z tohoto počtu onemocnělo ca ovaria 45 žen. Výsledky této studie byly velmi uklidňující, neboť neprokázaly zvýšené riziko ca ovaria po užívání CC ani gonadotropinů. Nedávná práce Trabert et al. (2013), navazující na původní studii Brinton et al. z roku 2004, zkoumala v retrospektivní kohortové studii skupinu 9825 žen. V této studii rovněž nebylo sledováno zvýšené riziko ca ovaria po léčbě CC či gonadotropiny. Výjimku tvořily pacientky, které ani po užívání CC nebyly schopné otěhotnět. I přes tyto výsledky nebylo jednoznačně určeno zvýšené riziko ca ovaria po terapii CC u neplodných žen. Jensen et al. (2009) identifikovali 156 případů ca ovaria, a nedošli ke spojitosti zvýšeného rizika ca ovaria a užívání gonadotropinů či gonadotropin uvolňujících hormonů. Silva et al. (2009) identifikovali 21 žen s ca ovaria ve skupině 7355 žen léčených pro neplodnost, které sledoval více než 20 let, za účelem zjištění dlouhodobých účinků ovariální stimulace na zdraví ženy. Nepozoroval žádné významné rozdíly v riziku ca ovaria nebo jiného nádorového onemocnění u žen, které byly léčeny pro neplodnost. V nedávné studii Hilliard et al. (2013) dospěli k výsledkům, že gonadotropiny zvyšují riziko ca ovaria. Víme, že gonadotropiny, lidský

choriogonadotropin (hCG), progesteron, folikuly stimulující hormon (FSH) a luteinizační hormon (LH) byly uznány jako růstové faktory u ca ovaria, protože jsou ale často používány v kombinaci s CC, lze jen velmi obtížně vyhodnotit samostatnou úlohu každého hormonu ve vývoji ca ovaria. Lerner-Geva et al. (2012) předložili studii, která hodnotí možné riziko vývoje ca ovaria v kohortě 2431 izraelských žen, které byly léčeny pro neplodnost gonadotropiny a dalšími léky, v návaznosti 30 let. Autoři studie neprokázali zvýšené riziko ca ovarii související s ovariální stimulací. V nedávné práci Rizzuto et al. (2012), kde bylo zahrnuto 11 studií s 182972 ženami, prokázali dvoj- až trojnásobně zvýšené riziko ca ovaria u žen léčených CC nebo CC společně s gonadotropiny oproti ženám neléčeným (Tamao et al., 2014).

Na druhé straně borderline nádory ovarii vykazují zvýšené riziko vzniku po IVF léčbě. Ve studii Shushan et al. (1996) riziko borderline nádorů bylo zvýšené po léčbě gonadotropiny. Podobné výsledky zaznamenali i v celostátní kohortové studii Van Leeuwen et al. (2011), kde sledovali 19146 žen léčených pro neplodnost v Nizozemí v letech 1983 a 1995, a porovnávali je se skupinou 6006 subfertilních žen, avšak bez léčby. Výsledky ukázaly zvýšené riziko borderline nádorů ovarii při sledování do 14,7 let v IVF skupině. V této době se riziko invazivního ca ovarii nijak nezvýšilo. Ke zvýšení rizika došlo až po 15 letech sledování. Autoři konstatovali, že ovariální stimulace pro IVF terapii může zvýšit riziko vzniku ovariálních malignit, zejména borderline nádorů.

Avšak ne všechny studie borderline nádorů ovarii dospěly k těmto závěrům. Cusidó et al. (2007) provedli případovou studii zahrnující 42 žen s borderline nádory ovarii a kontrolní skupinu 257 žen s benigními nádory ovarii z hlediska jejich historie léčby neplodnosti. Nenašli významné rozdíly mezi skupinami žen léčenými CC nebo gonadotropiny. Došli k závěru, že neexistuje žádný důkaz, že indukční terapie ovulace předurčuje ke zvýšenému riziku borderline nádorů ovarii.

Mezi další antiestrogeny používané k indukci ovulace patří Tamoxifen, Epimestrol a Cyklofenil (Villalobos et al., 1975; Tajima a Fukushima, 1983; Sallam, 1999). V poslední době se používají k indukci ovulace inhibitory aromatázy, jako je například Letrozol. Nicméně na rozdíl od antiestrogenů inhibitory aromatázy působí periferně sníženou produkci estradiolu vylučovaného z folikulů. Tato snížená hladina estrogenu v krvi vede k negativnímu zpětnovazebnému účinku na úrovni hypotalamu stimulující uvolňování gonadotropin releasing hormonu (GnRH) (Mitwally a Casper, 2001).

Taktéž gonadotropiny jsou používány pro indukci ovulace a řízené hyperstimulace ovarií (Sallam et al., 1982; Sallam, 1999). Ty zahrnují lidské menopauzální gonadotropiny získané z moči menopauzálních žen a jejich čištěných derivátů, jakož i FSH (Lunenfeld, 2004). Dalšími způsoby indukce ovulace je podávání antagonistů dopaminu (Bromocriptin) pro pacientky s hyperprolaktinemií a laparoskopicky prováděný ovariální drilling (navrtání drobných dírek do svrchní vrstvy ovarií koagulační jehlou) pacientkám se syndromem polycystických ovarií nereagujícím na CC (Sallam, Abdel-Bak, Sallam, 2013).

Léčba IVF a riziko karcinomu ovaria

IVF je metoda používaná k léčbě všech typů neplodnosti. Jde o techniku, kdy je vajíčko oplodněno spermií mimo tělo pacientky. Oplodněné vajíčko se poté přeneso do dělohy. IVF vyžaduje farmakologickou ovariální hyperstimulaci. Obecně se používá ke stimulaci gonadotropinů (FSH analogy), GnRH agonistů a GnRH antagonistů. Některé studie naznačují spojení mezi ovariální stimulací a rizikem ca ovaria, ale bylo popsáno jen několik případů rozvoje ca ovaria u žen v programu IVF. Proto je vztah mezi IVF a rozvojem ca ovaria stále v šetření (Tamao et al., 2014).

Teorie "neustále ovulace" při hyperstimulaci ovarií během IVF léčby, a s ní spojená opakovaná traumata epitelu ovarií, způsobená prasknutím Graafova folikulu, zvyšují riziko vzniku ca ovaria. "Gonadotropinová teorie" poukazuje vlivem zvýšených hladin FSH a LH na zvýšenou hladinu estrogenu. Ta stimuluje proliferaci ovariálního epitelu. Podpora této teorie vychází z pozorování zvýšeného výskytu ca ovaria při menopauze, který koreluje s hladinou gonadotropinu. Podle těchto teorií by měly léky na plodnost riziko ca ovaria zvyšovat, neboť stimulují ovulaci (Tamao et al., 2014).

Lerner-Geva et al. (2012) vyhodnotili souvislost mezi ovariální hyperstimulací během IVF a zvýšeným rizikem ca ovaria pomocí kohortové studie s 1082 ženami, které byly sledovány průměrně $6,5 \pm 2,2$ roku. Pozorovali 21 případ ca ovaria ve srovnání s 11 očekávanými podle statistiky pro zdravou populaci. Jednalo se o 11 případů gynekologických nádorů, z toho 3 případy ca ovaria ve srovnání s 0,6 očekávanými. Venn et al. (1999) ve své kohortové studii s 29700 ženami, kde 20656 žen bylo léčeno pro neplodnost a 9044 nebylo léčeno, nepřišli na relevantní rozdíl mezi rizikem ca ovaria u těchto dvou skupin žen. Zvýšené riziko ca ovaria po IVF léčbě potvrdili ve své studii Källén et al. (2011). Nicméně mnoho jiných výzkumů neprokázalo souvislost mezi rizikem ca ovaria a IVF léčbou. Například, Klip et al. (2002) ve své studii s 25152 ženami, mezi kterými bylo prokázáno 17 případů ca ovaria, neprokázali

rozdíl v riziku vzniku ca ovaria mezi ženami léčenými a neléčenými pro neplodnost.

Na druhé straně, v nedávné studii van Leeuwen et al. (2011), kde v kohortové studii identifikovali 19146 žen, které byly léčeny pro neplodnost a 6006 žen neléčených, bylo riziko ca ovaria zvýšené pro ženy ve skupině léčených, a toto riziko výrazně stoupalo po 15 letech od posledního IVF cyklu. I ve studii Yli-Kuha et al. (2012) potvrdili 3krát zvýšené riziko ca ovaria u žen léčených pro neplodnost oproti ženám neléčeným. Stejně tak tomu bylo ve studii Brinton et al. (2013), kde hodnotili dlouhodobé riziko rozvoje nádorového onemocnění po IVF léčbě. Bylo sledováno 87403 žen léčených pro neplodnost od září 1994 do června 2011. Během této doby byl u 45 žen diagnostikován ca ovaria. Zvýšené riziko ca ovaria bylo spojené s ≥ 4 IVF cykly. Autoři uzavírají tuto studii s tím, že by ženy po absolvování IVF léčby měly být sledovány v průběhu let. Na toto téma byly v nedávné době zveřejněny 2 metaanalýzy. Ve studii Siristatidis et al. (2013) bylo analyzováno 9 kohortových studií se 109969 ženami léčených pro neplodnost se 76 případy rozvoje ca ovaria. Ve srovnání s obecnou populací našli významnou statistickou souvislost mezi IVF léčbou a zvýšeným rizikem ca ovaria. V metaanalýze vydané roku 2013 Li et al, která zahrnuje 8 kohortových studií se 746455 ženami léčenými pro neplodnost, taktéž pozorovali zvýšené riziko ca ovaria.

Avšak dvě ze tří velkých metaanalýz (Venn et al, 1999; Lerner-Geva et al, 2003), provedených k tomuto problému ve Švédsku nepotvrdily zvýšené riziko vzniku ca ovaria u žen, které podstoupily léčbu pro neplodnost. Metaanalýza třetí (Källén et al, 2011) riziko vzniku ca ovaria u žen léčených pro neplodnost potvrzuje.

Indukční terapie ovulace a riziko karcinomu endometria

Riziko ca endometria se zdá být zvýšené při indukční terapii ovulace, zejména u žen užívajících CC. Studie provedená Venn et al. (1999), kde bylo zahrnuto 29700 australských žen užívajících CC, prokázala významně zvýšené riziko ca endometria. Následně Althius et al. (2005) zveřejnili výsledky retrospektivní studie 8431 amerických žen, která hodnotila rizikové faktory neplodnosti u žen. Výsledky naznačují, že užívání CC má tendenci zvyšovat riziko ca endometria. Riziko se zvyšuje s počtem dávek, menstruačních cyklů života ženy a uplynulým časem od prvotního užití CC. Nejvyšší riziko bylo prokázáno u žen nerodivších.

Podobně i Caldeon-Margalit et al. (2009) provedli retrospektivní kohortovou studii s 15030 izraelskými ženami, které porodily v letech 1974-1976, včetně 567 žen, které prodělaly indukční terapii ovulace. Zjistili zvýšené riziko ca endometria u žen po indukční léčbě ovulace, konkrétně po léčbě CC. Nicméně, ne všechny studie uvádějí zvýšené riziko ca endometria spojené se stimulací ovarií, a to zejména u žen podstupující IVF. Dřívější studie Dor et al. (2002) s 5026 izraelskými ženami, které podstoupily IVF v letech 1981-1992 potvrdila, že riziko vzniku gynekologických malignit a zejména ca endometria se nezvýšilo. Podobně jako v novější kohortové studii Liat et al. (2012) nebylo zjištěno zvýšené riziko ca endometria u žen, které pro primární neplodnost užívaly CC.

Indukční terapie ovulace a riziko karcinomu prsu

Výskyt ca prsu u žen vystavených ovariální stimulaci s nebo bez metod asistované reprodukce se stále diskutuje. Většina studií ukazuje na výrazně zvýšené riziko ca prsu po ovariální stimulaci. V australské kohortové studii, s 20656 ženami léčenými pro neplodnost a 9044 ženami v kontrolní skupině bez léčby, nezaznamenali zvýšené riziko ca prsu v exponované skupině (Venn et al., 1999). Stejně tak ve studii Dor et al. (2002) s 5026 izraelskými ženami, které v letech 1981-1992 podstoupily léčbu neplodnosti, došli k závěru, že typ neplodnosti, počet IVF cyklů ani výsledek léčby nijak významně neovlivnily riziko vzniku ca prsu. Došli k závěru, že u žen léčených pro neplodnost, není zvýšené riziko gynekologické malignity, zejména ca prsu. Podobné výsledky byly hlášeny ve studii Terry et al. (2006), kde analyzovali data z prospektivní kohortové studie 116671 ženských sester. Zjistili, že ženy trpící neplodností pro ovulační poruchu mají riziko ca prsu nižší než ženy s jiným typem neplodnosti. Nejnižší výskyt ca prsu byl u žen, které podstoupily indukční terapii ovulace

Protichůdné výsledky přinesla studie Pappo et al. (2008), kteří provedli retrospektivní analýzu 3375 žen léčených pro sterilitu a našli hraničně zvýšené riziko ca prsu u těchto žen. Mezi rizikové faktory zařadili věk 40 let a výše při léčbě IVF a absolvování 4 a více IVF cyklů. Multivariační analýza ukázala, že ženy, které podstoupily 4 a více IVF cyklů, mají ve srovnání s ženami, které podstoupily maximálně 3 IVF cykly, riziko ca prsu zvýšené. Stejně tak ve studii Calderon-Margalit et al. (2009) bylo zmíněno hraničně zvýšené riziko ca prsu po indukční terapii ovulace. Více uklidňující výsledky byly zaznamenány v nedávné

studii Liat et al. (2012), kde nezjistili signifikantně zvýšené riziko ca prsu u pacientek léčených CC s nebo bez gonadotropinů.

ZÁVĚR

Prvním dílčím cílem bakalářské práce bylo předložit publikované poznatky o vlivu těhotenství na riziko vzniku ca endometria, ca ovaria a ca prsu. Je jisté, že reprodukční faktory mají obrovský vliv na riziko rozvoje ca endometria, ca ovaria a ca prsu. Podle dostupných poznatků má žena, která nikdy nerodila, nebereme-li v potaz otázku neplodnosti, neboť ta sama o sobě je rizikovým faktorem, zvýšené riziko ca endometria, ca ovaria i ca prsu. Multiparita je zde ochranným faktorem a s rostoucím počtem těhotenství klesá relativní riziko vzniku ca endometria, ca ovaria i ca prsu. První porod před 19. rokem života snižuje relativní riziko ca prsu a ca ovaria. Vliv časného či pozdního prvního porodu na riziko ca endometria a ca ovaria není jednoznačný. Naopak vyšší věk při prvním porodu je spojen s rostoucím rizikem ca prsu. Poslední porod po 35. roku života snižuje riziko ca endometria a ca prsu. Vícečetná těhotenství jsou pro ca endometria rizikovým faktorem, avšak pro ca prsu protektivním. Porod dizygotních dvojčat snižuje riziko ca ovaria. Historie neúplných těhotenství nevykazuje vliv na riziko ca endometria, avšak samovolný potrat při posledním těhotenství může být ukazatelem nedostatku progesteronu a tím i rizikovým faktorem ca endometria.

První dílčí cíl bakalářské práce byl splněn.

Druhým dílčím cílem bakalářské práce bylo předložit publikované poznatky o vlivu kojení na riziko vzniku ca prsu. Podle všech dostupných poznatků klesá riziko ca prsu s rostoucí celkovou dobou kojení během života ženy prostřednictvím dvou mechanismů: diferenciací prsní tkáně a snížení celkového počtu ovulačních cyklů během života ženy.

Druhý dílčí cíl bakalářské práce byl splněn.

Třetím dílčím cílem bakalářské práce bylo předložit publikované poznatky o vlivu ženské neplodnosti a její léčby na riziko vzniku ca ovaria, ca endometria a ca prsu. Podle aktuálně dostupných poznatků je jasné, že ženská neplodnost je sama o sobě rizikovým faktorem vzniku ca endometria, ca ovaria i ca prsu, pro stále se opakující ovulace bez protichůdného působení progesteronu během těhotenství či kojení. Nelze však jednoznačně odpovědět na otázku, zda léčba ženské neplodnosti zvyšuje riziko vzniku ca prsu, avšak výsledky jsou obecně uklidňující. Riziko ca ovaria se nezdá být zvýšeno indukční terapií ovulace, i když jsou určité obavy u borderline ovariálních nádorů. Než bude jasné stanovisko,

je potřeba více informací týkajících se vztahu mezi indukční terapií ovulace a ca prsu. Zdá se, že zvýšené riziko ca endometria více souvisí se samotnou ženskou neplodností než s indukční terapií ovulace.

Třetí dílčí cíl bakalářské práce byl splněn.

Cílem bakalářské práce bylo zjistit, jaké existují publikované poznatky týkající se vlivu ženské reprodukce na riziko vzniku karcinomu endometria, karcinomu ovaria a karcinomu prsu.

Cíl bakalářské práce byl splněn.

Shrnutí teoretických východisek a jejich význam

Z dohledaných poznatků je zřejmé, že něco tak přirozeného jako ženská reprodukce má sama o sobě obrovský potenciál v prevenci nejčastějších gynekologických malignit u žen, kterými jsou ca endometria a ca ovaria, včetně ca prsu, který je malignitou u žen vůbec nejčastější. Realizace rozsáhlých studií a důkladné zodpovězení otázky vlivu reprodukčním faktorů na rozvoj gynekologických malignit u žen by do budoucna mohla hrát velkou roli v prevenci těchto onemocnění. Všeobecná sestra či porodní asistentka, jakožto styčný pracovník primární péče, by mohla s přesným a jednoznačným metodickým pokynem pro praxi dle EBP srozumitelně působit ve výchově k reprodukčnímu zdraví. Ať už formou přednášek na základních a středních školách, v ordinaci praktického lékaře pro děti a dorost či jako ambasadorka zdravého reprodukčního stylu života ve veřejné sféře.

REFERENČNÍ SEZNAM

1. AL, LB; SMITH, JM. 1993. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer. *JAMA: Journal of the American Medical Association*. **269**(7), 858. ISSN: 00987484.
2. ALBREKTSEN, G. et al. 1995. Is the risk of cancer of the corpus uteri reduced by a recent pregnancy? A prospective study of 765,756 Norwegian women. *International Journal of Cancer*. **61**, 485-490. ISSN 0020-7136.
3. ALBREKTSEN, G. et al. 2008. Twin births, sex of children and maternal risk of endometrial cancer: A cohort study in Norway. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. **87**(11), 1123-1128. ISSN: 00016349.
4. AKBARI, A. et al. 2011. Parity and breastfeeding are preventive measures against breast cancer in Iranian women. *Breast Cancer*. **18**, 51-55. ISSN:1340-6868. DOI: 10.1007/s12282-010-0203-z.
5. AL-DAIHAN, S; SHAFI, R. 2012. Breast Cancer in Saudi Arabia: A Review. *International Journal of Biotechnology & Biochemistry*. **8**(1), 71-77. ISSN: 09732691.
6. ALTHUIS, MD. et al. 2005. Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation. *American Journal of Epidemiology*. **161**, 607–615. ISSN 0002-9262.
7. ANDRIEU, N. et al. 2006. Pregnancies, Breast-Feeding, and Breast Cancer Risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. **98**(8), 535-544. ISSN: 00278874.
8. BABITA, R. et al. 2014. Reproductive risk factors associated with breast carcinoma in a tertiary care hospital of north India: A case-control study. *Indian Journal of Cancer*. **51**(3), 251-665. ISSN 0019-509X. DOI: 10.4103/0019-509x.146759.
9. BENSHUSHAN, A. et al. 2001. Ovulation induction and risk of endometrial cancer: a pilot study. *European Journal of Obstetric, Gynecology and Reproductive Biology*. **98**, 53–57. ISSN 0301-2115. DOI: 10.1016/S0301-2115(01)00344-X.
10. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *Lancet*. 2002, **360**(9328), 187. ISSN: 00995355.

- 11 Breast feeding reduces breast cancer risk before menopause. *Modern Medicine*. 1994, **62**(5), 25. ISSN: 00268070.
- 12 BRINTON, LA. 2007. Long-term effects of ovulation-stimulating drugs on cancer risk. *Reproductive BioMedicine Online (Reproductive Healthcare Limited)*. **15**(1), 38-44. ISSN: 14726483.
- 13 BRINTON, LA. et al. 2013. In vitro fertilization and risk of breast and gynecologic cancers: a retrospective cohort study within the Israeli Maccabi Healthcare Services. *Fertility & Sterility*. **99**(5), 1189-1196. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.12.029.
- 14 BRINTON, LA. et al. 2007. Reproductive risk factors for endometrial cancer among Polish women. *British Journal of Cancer*. **96**(9), 1450-1456. ISSN: 00070920.
- 15 BRINTON, LA. et al. 2005. Causes of infertility as predictors of subsequent cancer risk. *Epidemiology*. **16**, 500–507. DOI: 10.1097/01.ede.0000164812.02181.d5.
- 16 BRINTON, LA. et al. 2004. Ovarian cancer risk associated with varying causes of infertility. *Fertility & Sterility*. **82**(2), 405-414. ISSN: 00150282.
- 17 BURDETTE, JE. et al. 2006. Gonadotropin-induced superovulation drives ovarian surface epithelia proliferation in CD1 mice. *Endocrinology*. **147**, 2338–2345. DOI: 10.1210/en.2005-1629.
- 18 CIBULA, D. et al. 2009. *Onkogynekologie*. 1. vyd. Praha: Grada. 614 s. ISBN 978-80-247-2665-6.
- 19 CITTERBART, K. et al. 2001. *Gynekologie*. 1. vyd. Praha: Galén. 278 s. ISBN 80-246-0318-7.
- 20 COHEN, J. et al. 2005. The early days of IVF outside the UK. *Human Reproduction Update*. **11**, 439–459. DOI: 10.1093/humupd/dmi016.
- 21 CUSIDÓ, M. et al. 2007. Ovulation induction treatment and risk of borderline ovarian tumors. *Gynecological Endocrinology*. **23**(7), 373-376. ISSN: 09513590.
- 22 D.C. Breast-feeding has protective bonus. *Science News*. 2002, **162**(4), 93. ISSN: 00368423.
- 23 DOR, J. et al. 2002. Cancer incidence in a cohort of infertile women who underwent in vitro fertilization. *Fertility & Sterility*. **77**(2), 324. ISSN: 00150282.
- 24 FATHALLA, MF. 1971. Incessant ovulation: a factor in ovarian neoplasia. *Lancet*. **2**(7716), 163. DOI: 10.1016/S0140-6736(71)92335-X.

- 25 FRANCA-BOTELHO, AdC. et al. 2012. Breastfeeding and its Relationship with Reduction of Breast Cancer: A Review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. **13**(11), 5327-5332. DOI: 10.7314/apjcp.2012.13.11.5327.
- 26 FRANCESCHI, S. 1989. Reproductive factors and cancers of the breast, ovary and endometrium. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*. **25**(12), 1933-1943. DOI: 10.1016/0277-5379(89)90375-1.
- 27 GAJALAKSHMI, V. et al. 2009. Breastfeeding and breast cancer risk in India: A multicenter case-control study. *International Journal of Cancer*. **125**, 662-665. DOI: 10.1002/ijc.24429.
- 28 GOLDSTEIN, SR. 2013. La nuliparidad no modifica el riesgo de cáncer de endometrio. *Revista del Climaterio*. **16**(92), 73-74. ISSN: 16655060.
- 29 GONZÁLEZ-JIMÉNEZ, E. et al. 2014. Breastfeeding and the prevention of breast cancer: a retrospective review of clinical histories. *Journal of Clinical Nursing*. **23**(17/18), 2397-2403. ISSN: 09621067.
- 30 HACHISUGA, T. et al. 2001. The effect of nulliparity on survival in endometrial cancer at different ages. *Gynecologic Oncology*. **82**, 122-126. DOI: 10.1006/gyno.2001.6220.
- 31 HILLIARD, TS; MODI, DA; BURDETTE, JE. 2013. Gonadotropins Activate Oncogenic Pathways to Enhance Proliferation in Normal Mouse Ovarian Surface Epithelium. *International Journal of Molecular Sciences*. **14**(3), 4762-4782. ISSN: 14220067.
- 32 HOLLANDER, D. 1996. Miscarriage and Abortion are Related to Increased Endometrial Cancer Risk. *Family Planning Perspectives*. **28**(6), 286. ISSN: 00147354.
- 33 HUO, D. et al. 2008. Parity and breastfeeding are protective against breast cancer in Nigerian women. *British Journal of Cancer*. **98**(5), 992-996. ISSN: 00070920.
- 34 JENSEN, A. et al. 2009. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer: Danish population based cohort study. *BMJ: British Medical Journal (Overseas & Retired Doctors Edition)*. 580-583. ISSN: 17592151.
- 35 JERNSTRÖM, H. et al. 2004. Breast-feeding and the Risk of Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. **96**(14), 1094-1098. ISSN: 00278874.
- 36 JIANGUANG, J. 2007. Risks of breast, endometrial, and ovarian cancers after twin births. *Endocrine-Related Cancer*. **14**(3), 703-711. ISSN: 13510088.

- 37 KÄLLÉN, B. et al. 2011. Malignancies among women who gave birth after in vitro fertilization. *Human Reproduction*. **26**(1), 253-258. ISSN: 02681161.
- 38 KASHYAP, S. et al. 2004. Assisted Reproductive Technology and the Incidence of Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *Obstetrics & Gynecology*. **103**(4), 785-794. ISSN: 00297844.
- 39 KLIP, H; BURGER, CW; VAN LEEUWEN, F. 2002. The Omega Project Group. Risk of hormonerelated cancers after ovarian stimulation for in-vitro fertilization in a cohort of 25,152 women. *Enschede Netherlands PrintPartners Ipskamp BV*. **1**, 55–82. ISSN: nenalezeno
- 40 KREMER, JA. et al. 2008. Ten years of results of in-vitro fertilisation in the Netherlands 1996–2005. *Nederlands Tijdschrift Geneeskunde*. **152**, 146–152. ISSN: nenalezeno
- 41 LAMBE, M. et al. 1999. Twinning and maternal risk of ovarian cancer. *Lancet*. **353**(9168), 1941. ISSN: 00995355.
- 42 LERNER-GEVA, L. et al. 2003. The possible association between in vitro fertilization treatments and cancer development. *International Journal Gynecologic Cancer*. **13**(1), 23–27. ISSN: 1048-891X.
- 43 LERNER-GEVA, L. et al. 2012. Are infertility treatments a potential risk factor for cancer development? Perspective of 30 years of follow-up. *Gynecological Endocrinology*. **28**(10), 809–814. DOI: 10.3109/09513590.2012.671391.
- 44 LIAT, L. et al. 2012. Are infertility treatments a potential risk factor for cancer development? Perspective of 30 years of follow-up. *Gynecological Endocrinology*. **28**(10), 809-814. ISSN: 09513590.
- 45 LI, LL. et al. 2013. Meta-analysis on the possible association between in vitro fertilization and cancer risk. *International Journal of Gynecological Cancer*. **23**(1), 16–24. DOI: 10.1097/IGC.0b013e318277608b.
- 46 YANG, L; JACOBSEN, KH. 2008. A Systematic Review of the Association between Breastfeeding and Breast Cancer. *Journal of Women's Health*. **17**(10), 1635-1645. DOI: 10.1089/jwh.2008.0917.
- 47 LUNENFELD, B. 2004. Historical perspectives in gonadotrophin therapy. *Human Reproduction Update*. **10**, 453–467. DOI: 10.1093/humupd/dmh044.
- 48 MARTIN, RM. et al. 2005. Breast-Feeding and Cancer: The Boyd Orr Cohort and a Systematic Review With Meta-Analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. **97**(19), 1446-1457. ISSN: 00278874.

- 49 MERRILL, RM. et al. 2005. Cancer risk associated with early and late maternal age at first birth. *Gynecologic Oncology*. **96**(3), 583-593. ISSN: 00908258.
- 50 MINASSIAN, SS. et al. 1988. Urinary follicle stimulating hormone treatment for luteal phase defect. *The Journal of Reproductive Medicine*. **33**, 11–16. DOI: 10.3843/GLOWM.10327.
- 51 MITWALLY, MF; CASPER, RF. 2001. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertility & Sterility*. **75**, 305–309. DOI: 10.1016/S0015-0282(00)01705-2.
- 52 MODAN, B. et al. 1998. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *American Journal of Epidemiology*. **147**, 1038–1042. ISSN 1476-6256.
- 53 MOGREN, I; STENLUND, H; HÖGBERG, U. 2001. Long-term Impact of Reproductive Factors on the Risk of Cervical, Endometrial, Ovarian and Breast Cancer. *Acta Oncologica*. **40**(7), 849-854. ISSN: 0284186X.
- 54 MOHAMMAD, MA. 2014. Breastfeeding for the Prevention of Breast Cancer: Evidence Based Practice. *Middle East Journal of Family Medicine*. **12**(4), 8-10. ISSN: 14484196.
- 55 MORRIS, GJ. 2009. Breastfeeding, Parity, and Reduction of Breast Cancer Risk. *Breast Journal*. **15**(5), 562-563. ISSN: 1075122X.
- 56 MOSGAARD, BJ. et al. 1998. Ovarian stimulation and borderline ovarian tumors: a case-control study. *Fertility & Sterility*. **70**, 1049–1055. DOI: 10.1016/S0015-0282(98)00337-9.
- 57 MOSGAARD, BJ. et al. 1997. Infertility, fertility drugs, and invasive ovarian cancer: a case-control study. *Fertility & Sterility*. **67**(6), 1005– 1012. DOI: 10.1016/S0015-0282(97)81431-8.
- 58 MSOLLY, A. et al. 2010. Breastfeeding reduces breast cancer risk: a case-control study in Tunisia. *Cancer Causes Control*. **21**, 393-397. DOI: 10.1007/s10552-009-9471-3.
- 59 MURDOCH, WJ. 2003. Metaplastic potential of p53 down-regulation in ovarian surface epithelial cells affected by ovulation. *Cancer Letters*. **191**(1), 75. ISSN: 03043835.
- 60 NAGATA, K. et al. 2012. Breastfeeding and Breast Cancer Risk: An Evaluation Based on a Systematic Review of Epidemiologic Evidence Among the Japanese Population. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. **42**(2), 124-130. DOI:

10.1093/jjco/hyr182.

- 61 ÖZLER, A. et al. 2013. The evaluation of diagnostic and clinical findings in grand multiparous patients with endometrial cancer. *Dicle Tip Dergisi*. **40**(3), 374-378. ISSN: 13002945.
- 62 OZMEN, V. et al. 2009. Breast cancer risk factors in Turkish women - a University Hospital based nested case control study. *World Journal of Surgical Oncology*. **7**, 1-8. ISSN: 14777819.
- 63 PAKSERESHT, S. et al. 2009. Risk factors with breast cancer among women in Delhi. *Indian Journal of Cancer*. **46**(2), 132-138. ISSN: 0019509X.
- 64 PAPPO, I. et al. 2008. The possible association between IVF and breast cancer incidence. *Annals of Surgical Oncology*. **15**, 1048–1055. DOI: 10.1245/s10434-007-9800-2.
- 65 POCOBELLI, G. et al. 2011. Pregnancy History and Risk of Endometrial Cancer. *Epidemiology*. **22**(5), 69-74. DOI: 10.1007/978-3-540-71274-9_7.
- 66 RITTE, R. et al. 2013. Reproductive factors and risk of hormone receptor positive and negative breast cancer: a cohort study. *BMC Cancer*. **13**(1), 1-28. ISSN: 14712407.
- 67 RIZZUTO, I; BEHRENS, RF; SMITH, LA. 2013. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. **8**, CD008215. DOI: 10.1002/14651858.CD008215.pub2.
- 68 CALDERON-MARGALIT, R. et al. 2009. Cancer Risk After Exposure to Treatments for Ovulation Induction. *American Journal of Epidemiology*. **169**(3), 365. ISSN: 00029262.
- 69 RAY, A. et al. 2012. Unexplained infertility: an update and review of practice. *Reproductive Biomedicine Online*. **24**, 591–602. DOI: 10.1016/j.rbmo.2012.02.021
- 70 REDONDO, CM. et al. 2012. Breast Feeding, Parity and Breast Cancer Subtypes in a Spanish Cohort. *PLoS ONE*. **7**(7), 1-7. ISSN: 19326203.
- 71 ROSSING, MA. et al. 2004. A case-control study of ovarian cancer in relation to infertility and the use of ovulation-inducing drugs. *American Journal of Epidemiology*. **160**(11), 1070–1078. DOI: 10.1093/aje/kwh315.

- 72 ROY, S. et al. 1963. Clomiphene citrate: further observations on its use in induction of ovulation in the human and on its mode of action. *Fertility & Sterility*. **14**, 575–595. ISSN: nenalezeno
- 73 SALLAM, HN. et al. 2011. Human menopausal gonadotrophins (HMG) for treatment of unexplained repeated early pregnancy loss. *Fertility & Sterility*. **95**(4), 8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.01.052.
- 74 SALLAM, HN. et al. 1982. Monitoring gonadotrophin therapy by real-time ultrasonic scanning of ovarian follicles. *British Journal of Obstetric and Gynaecology*. **89**, 155–159. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1982.tb04684.x.
- 75 SALLAM, HN; ABDEL-BAK, M; SALLAM, NH. 2013. “Does Ovulation Induction Increase the Risk of Gynecological Cancer?”. *Facts, Views & Vision in ObGyn*. **5**(4), 265–273. ISSN: nenalezeno
- 76 SALLAM, HN. 1999. Cyclofenil and human reproduction. *Assisted Reproduction*. **9**, 39–44. ISSN: nenalezeno
- 77 SALVESEN, HB. et al. 1998. Poorer survival of nulliparous women with endometrial carcinoma. *Cancer*. **82**, 1328-1333. DOI: 10.1002/(SICI)1097.
- 78 SANNER, K. et al. 2009. Ovarian epithelial neoplasia after hormonal infertility treatment: long-term follow-up of a historical cohort in Sweden. *Fertility & Sterility*. **91**(4), 1152-1158. ISSN: 00150282.
- 79 SHEMA, L. et al. 2007. The association between breastfeeding and breast cancer occurrence among Israeli Jewish women: a case control study. *Journal of Cancer Research Clinical Oncology*. **133**, 539-546. DOI. 10.1007/s00432-007-0199-8.
- 80 SETIAWAN, VW. et al. 2012. Age at Last Birth in Relation to Risk of Endometrial Cancer: Pooled Analysis in the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *American Journal of Epidemiology*. **176**(4), 269-278. ISSN: 00029262.
- 81 SCHINDLER, AE. 2011. Benefits and risks of ovarian function and reproduction for cancer development and prevention. *Gynecological Endocrinology*. **27**(12), 1043-1047. ISSN: 09513590.
- 82 SHUSHAN, A. et al. 1996. Human menopausal gonadotropin and the risk of epithelial ovarian cancer. *Fertility & Sterility*. **65**(1), 13–18. ISSN: nenalezeno
- 83 SILVA, IS. et al. 2009. Ovulation-stimulation drugs and cancer risks: a long-term follow-up of a British cohort. *British Journal of Cancer*. **100**, 1824–1831. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605086.

- 84 SILVA, MD. et al. 2010. Prolonged breastfeeding reduces risk of breast cancer in Sri Lankan women: A case–control study. *Cancer Epidemiology*. **34**(3), 267-273. DOI: 10.1016/j.canep.2010.02.012.
- 85 SIRISTATIDIS, C. et al. 2013. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer—a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. **19**(2), 105-123. ISSN: 13554786.
- 86 STRASSMANN, BI. 1999. Menstrual Cycling and Breast Cancer: An Evolutionary Perspective. *Journal of Women's Health*. **8**(2), 193. ISSN: 10597115.
- 87 STUEBE, AM. et al. 2009. Lactation and Incidence of Premenopausal Breast Cancer. *Archives of Internal Medicine*. **169**(15), 1364-1371. ISSN: 00039926.
- 88 STUEBE, AM; SCHWARZ, EB. 2010. The risks and benefits of infant feeding practices for women and their children. *Journal of Perinatology*. **30**(3), 155-162. ISSN: 07438346.
- 89 TAJIMA, C; FUKUSHIMA, T. 1983. Endocrine profiles in tamoxifen-induced ovulatory cycles. *Fertility & Sterility*. **40**, 23–30. ISSN: nenalezeno
- 90 TERRY KL. et al. 2006. A prospective study of infertility due to ovulatory disorders, ovulationinduction, and incidence of breast cancer. *Internal Medicine*. **166**(22), 2484-2489. DOI: 10.1001/archinte.166.22.2484.
- 91 TRABERT, B. et al. 2013. Ovulation-inducing drugs and ovarian cancer risk: results from an extended follow-up of a large United States infertility cohort. *Fertility & Sterility*. **100**(6), 1660-1666. ISSN: 00150282.
- 92 TITUS-ERNSTOFF, L. et al. 2001. Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk. *British Journal of Cancer*. **84**(5), 714. ISSN: 00070920.
- 93 TOMAO, F. et al. 2014. Fertility drugs, reproductive strategies and ovarian cancer risk. *Journal of Ovarian Research*. **7**(1), 1-19. ISSN: 17572215.
- 94 TURNER, R. 1991. Exposure to pregnancy reduces women's risk of endometrial cancer. *Family Planning Perspectives*. **23**(5), 239-240. ISSN: 00147354.
- 95 VAN LEEUWEN, F. et al. 2011. Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. *Human Reproduction*. **26**(12), 3456-3465. ISSN: 02681161.
- 96 VENN, A. et al. 1999. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation. *Lancet*. **354**(9190), 1586-1590. ISSN: 00995355.

- 97 VILLALOBOS, H. et al. 1975. Assessment of the therapeutic effect of epimestrol and epimestrol associated with clomiphene in female sterility. *International Journal of Fertility*. **20**, 41–43. ISSN: nenalazeno
- 98 WRIGHT, VC. et al. 2008. Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2005. *MMWR: Morbidity & Mortality Weekly Report*. **57**(5), 1-23. ISSN: 01492195.
- 99 YLI-KUHA, A. et al. 2012. Cancer morbidity in a cohort of 9175 Finnish women treated for infertility. *Human Reproduction*. **27**(4), 1149-1155. ISSN: 02681161.
- 100 ŽALOUĐÍK, J. 2008. *Vyhňte se rakovině, aneb, Prevence zhoubných nádorů pro každého*. 1. vyd. Praha: Grada, 189 s. Doktor radí. ISBN 978-80-247-2307-5.

SEZNAM ZKRATEK

BRCA	breast cancer susceptibility genes
ca	karcinom
CC	klomifen citrát
dg	diagnóza
DNA	deoxyribonucleic acid
EBP	Evidence-based practice
FSH	folikuly stimulující hormon
GnRH	gonadotropin releasing hormone
HAK	hormonální antikoncepce
HAMLET	Human Alpha-Lactalbumin Made Lethal to Tumor Cells
hCG	human chorionic gonadotrpín
IUI	Intrauterine insemination
ICSI	Intracytoplasmic sperm injection
IVF	in vitro fertilizace
LH	luteinizační hormon