



# İN FERTİL HASTADA KAN SER RİSKİ



**Prof. Dr. ÇETİN ÇELİK**  
***SELÇUK ÜNİVERSİTESİ TIP***  
***FAKÜLTESİ KADIN HAST VE***  
***DOĞUM AD / JİNEKOLOJİK***  
***ONKOLOJİ BİLİM DALI***  
***KONYA***



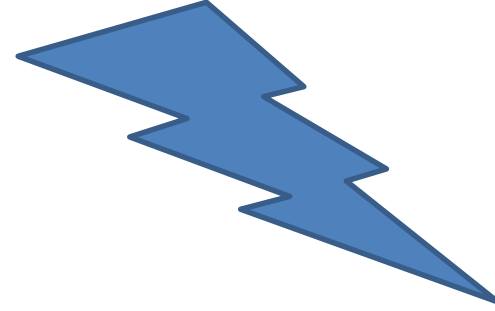
Selçuk Ünv. Tıp Fakültesi



Çatalhöyük Çumra Konya

# İNFERTİL HASTALARDA KANSER RİSKİ

İNFERLİTE



KANSER

# İNFERTİL HASTALARDA KANSER RİSKİ

## İNFERTİLİTENİN KENDİSİ

İNFERTİLİTEYE NEDEN OLAN FAKTÖR

Pcos

ENDOMETRİYOZİS

ENFEKSİYONLAR

AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE

İNFERTİLİTENİN NETİCESİ

GEBELİĞİN GERÇEKLEŞMEMESİ

İNFERTİLİTE  
TEDAVİSİ

# **İNFERTİL HASTALARDA KANSER RİSKİ**

- **İnfertilite Ca için risk faktörüdür**
  - **1.5-2.5 kat risk artışı**
  - **Nulliparlarda risk ↑**
  - **Primer infertillerde risk daha yüksek**
  - **Unexplain infertillerde over ca riski yüksek**
  - **Endometriyoziste risk daha belirgin**
  - **PCOS**

**Nikos F. Best Practice & Research Clinical Obstet. and Gynaecol 2010**  
**Tony G. Zreik, Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 2008**

# **İNFERTİL HASTALARDA KANSER RİSKİ**

- **Doğum kanser riskini azaltır**
  - **1 doğum %40**
  - **Her bir doğum %14 azaltır**
- **Gebelik**
  - **Anovulasyon**
  - **Progesteron artışı**
  - **Retrograd eksojen maddeleri transportunun engellenmesi**
    - **Mens kanı**
    - **Mikroorganizma**



# **İNFERTİLİTE KANSER PATOGENEZ**

- **HORMONLAR**
- **Estrojenler**
  - **Endometrial hiperplazi ve kanser gelişimi**
    - Progesteronla **dengelenmemiş** estrojen
    - Endometriumda **mutasyon ve mitoz artışı**
      - DNA replikasyon **hatalarında artış**
  - **Steroidler meme epitelinde proliferasyonu uyarır**
  - **Over epitelinde proliferasyon**

# **İNFERTİLİTE KANSER PATOGENEZ**

- **Progesteron**
  - Meme epitelinde proliferatif etki
- **Hiperandrojenemi**
  - Meme ve over epitelinde proliferasyon
  - Endometrial hücrelerde uyarıcı etki

# **İNFERTİLİTE KANSER PATOGENEZ**

- **Artmış LH sekresyonu**
  - Over epitelinde proliferasyon
  - **End Ca gelişimine neden olabilir**
    - LH/hCG reseptörleri endometriumda (+)
    - **Büyüme gelişmeyi uyarır**
    - End Ca LH reseptörlerinde ↑

# İNFERTİLİTE KANSER PATOGENEZ

- **Hiperinsilünemi**
  - Endometrial gland ve stromada **aromataz aktivitesini uyarır**
    - Endojen estrogen ↑
- **IGF 1 artışı**
  - **İnsülin ve IGF End - meme ca gelişiminde rol oynar**
    - Proliferatif
    - Diffransiyasyonu **uyarır**
    - SHBG hepatik sentezini inhibe eder

# **İNFERTİLİTE KANSER PATOGENEZ**

- **Genomik instabilite ve mutasyonlar**
- **COX-2 aşırı sentezlenmesi**
- **İnflamatuvar süreç**

# **İNFERTİLİTE KANSER PATOGENEZ**

- **Obezite tek başına bir risk faktörü**
  - **Androjenlerin estrogenlere aromatisasyonu**
  - **Hiperinsulinemi ve insülin rezistansı**
    - **Obezlerde daha belirgin**
  - **Serumda proinflamatuar sitokinler ↑**
    - **IL-18, TNF-alfa**

# **İNFERTİLİTE KANSER PATOGENEZ**

- **Kesintisiz ovulasyon**
  - Over epitelinde **tekrarlıyan travma**
  - Over yüzey epitelinden **gelişen epitelial inklüzyon kistleri**
  - **Foliküler mayii ve estrogen uyarısı**

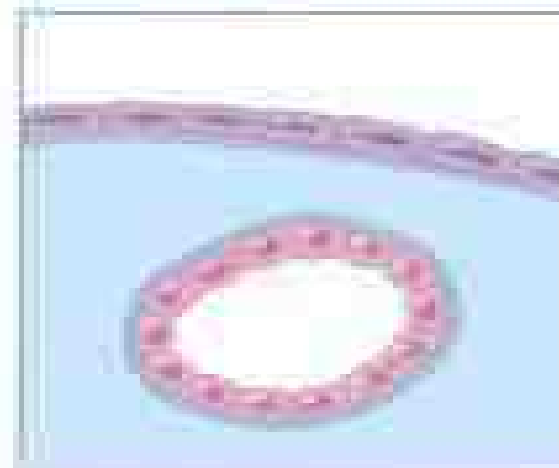
**Fatalla MF, Lancet, 1971**

**Zajicek J, J Reprod Med, 1978**

Tubal epithelium implants on ovulation site



Invagination of tubal epithelium



Cortical inclusion cyst lined by tubal epithelium

**Fig. 7** Development of a cortical inclusion cyst from tubal epithelium. (Reprinted with permission from: Kurman RJ, Shih IM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010;34:433-43 [70].)

# **İNFERTİLİTE KANSER PATOGENEZ**

- **Ovulasyon indüksiyonu sonrası ortaya çıkan faktörler**
- **Değişen hormonal çevre**
  - Progesteron
  - Estrojenler

# **İNFERTİLİTE KANSER PATOGENEZ**

- **Overin işlemler anında travmatize edilmesi**
  - **Var olan tümörü büyütebilir**
  - **Yeni tümör oluşumunu tetikleyebilir**



**Karatay Medresesi**

# İNFERİLİTE TEDAVİSİ VE KANSER

- 1980' li yıllarda infertilite tedavisi ve kanser arasında ilişkiyi vurgulayan vaka sunumları ortaya çıktı
  - Over kanseri  
Whittemore 1992; Rossing 1994; Shushan 1996
  - Meme kanseri  
Burkman 2003; Orge'as 2009
  - Endometrium kanseri  
Ron 1987; Modan 1998; Althuis 2005; Calderon-Margalit 2008
  - Troid Ca  
La Vecchia 1999
- Malign melanom  
Rossing 1995; Calderon-Margalit et al, 2008
  - **Fakat bu bulgular başka çalışmalarla desteklenmedi**



# **İNFERTİLİTE VE ENDOMETRİUM KANSERİ**

- **En sık saptanan jinekolojik kanser**
- **En sık 60' lı yaşlar**
  - **%5-30 50 yaş altı**
- **%58 obez**
- **%55 nullipar**
- **%39 düzensiz menstrüel siklus**
- **%23 diyabet ve hipertansiyon**

# ENDOMETRİUM KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ

- Tip I endometrium Ca
- **Genetik deęişiklikler**
  - Mikrosatellit insitabilite
  - **PTEN mutasyonları**
  - Kras mutasyonu
  - B-katenin mutasyonu
- Erken **menarş** geç menapoz
- Nulliparite
- PCOS
- **İnfertilite**
- Kronik anovulasyon,
- **Estrojen tek başına** verilmesi
- Tamoksifen
- Obezite
- Diyabet
- Hipertansiyon

# **İNFERTİLİTE VE ENDOMETRİUM KANSERİ**

- **1940 yıllarda PCOS ve endometrium Ca arasındaki ilişki vurgulandı**

**Speert H. Surg Gynaecol Obstet 1949**

- **PCOS Endometrial hiperplazi ve Ca riskini ↑**
- **Progesteronla dengelenmemiş kronik estrojen etkisi**

**Dockerty MB, Am J Obstet Gynecol 1957**

# İNFERTİLİTE VE ENDOMETRİUM KANSERİ

- **PCOS ve Endometrium Ca arasındaki ilişki premenopozal hastalarda söz konusu**

O.C.Pillay Human Reproduction.2006

- **PCOS sonrası End Ca daha genç yaşta**
  - **40yaş önce**
- **İyi differansiye yüzeysel ca**

ANTONIO H. DE FRANC, Gynecological Endocrinology, 2010

ANGIOLO GADDUCCI, Gynecological Endocrinology, 2005

# **İNFERİLİTE VE ENDOMETRİUM KANSERİ**

- **Avustralya, populasýona dayalı vaka kontrol çalışması**
- **PCOS endometrium Ca için risk faktörü**
- **Premenopozal dönem End ca belirgin risk artışı**
- **Kilodan bağımsız risk artışı**

**Emily J. Fearnley Cancer Causes Control (2010)**

# **İNFERTİLİTE VE ENDOMETRİUM KANSERİ**

- **Endometrium Ca ile PCOS arasındaki ilişki**
  - Epidemiyolojik olarak çok iyi ortaya konmasına rağmen
  - Meta analizlerle bu tam desteklenmedi
  - **Yeni geniş çalışmalara ihtiyaç var**

# **İNFERİLİTE TEDAVİSİ VE ENDOMETRİUM KANSERİ**

- **Ovulasyon indüksiyonu  
endometrium kanseri riskini  
arttırmaz**

**Benshushan A, E J Obst Gynecol Reprod Biology, 2001**



# OVER KANSERİ

- Over kanserleri nadir patolojilerdir
- **Yaşam boyu risk %1.5**
- Gebelik olumsuz etkileri önler
- **OKS ve parite riski azaltır**
- **İnfertilite ve nulliparite risk artar**

# İNFERİLİTE VE OVER KANSERİ

- PCOSlu hastalarda
  - 2.5 Kat risk artışı

Resta L. Obstet Gynecol.1993

Nikos F. Best Practi& Research Clin Obstet and Gynaecol 2010

Tony G. Zreik, Current Opinion in Obstet and Gynecol 2008

- PCOS ile Over Ca arasında ilişki  
saptanmamıştır

Atiomo WU. Fertil Steril. 2003

Coulam CB, Obstet Gynecol 1983

# **İNFERTİLİTE VE OVER KANSERİ**

- **Endometriozis Over Ca riskini ↑**
  - **Clear cell**
  - **Endometrioid tipler**

**Munksgaard JB, Gynecol Oncol, 2011**

# **İNFERTİLİTE TEDAVİSİ VE OVER KANSERİ**

- **Fertilite ilaçları uygulananlarda**
  - **Over kanseri riskinde 2.8 kat artış**
  - **Parite koruyucu etkiye sahip**
  - **Gebe kalamayan infertillerde 27 kat risk artışı**

**Whittemore AS, Am J Epidemiol, 1992**

# **İNFERTİLİTE TEDAVİSİ VE OVER KANSERİ**

- **Over tm riski infertillerde 2.5 kat ↑**
- **Tedavi gören infertillerde invaziv epitelial Over Ca riskinde artış yok**
- **12 siklusun üzerinde CC kullananlarda Over Ca riski artar**

Rossing MA, N Engl J Med 1994

- **İnfertillerde over Ca riski belirgin artar**
- **Endometririosisde risk artışı daha belirgin**
- **Ovulasyon indüksiyonu ile over kanseri arasında ilişki saptanmadı**
- **Fakat, tedavi uygulanıp 15 yıl ve üzeri takip edilenlerde over kanseri riski artar**

**Brinton LA, Obstet Gynecol 2004**

# **İNFERTİLİTE TEDAVİSİ VE OVER KANSERİ**

- **İnfertilite tedavisi over Ca arttırmaz**

**Mosgaard BJ, Fertil Steril 1997**

**Modan B, Am J Epidemiol 1998**

**Doyle P, Hum Reprod 2002;**

**Kashyap S, Obstet Gynecol, 2004**

**Parazzini F, Hum Reprod 2001**

# **İNFERTİLİTE TEDAVİSİ VE OVER KANSERİ**

- **IVF tedavi alanlarda Over Ca için bir risk artışı yok**
- **Doz ile Over Ca arasında bir ilişki yok**
- **Açıklanamayan infertilite ile invaziv Over Ca arasında bir ilişki vardır**

**Venn A, Lancet, 1995**

# İNFERİLİTE TEDAVİSİ VE OVER KANSERİ

- **Fertilite ilaçları kullananlarda DMP  
Over tm riski ↑**

Harris R, Am J Epidemiol, 1992

Shushan A, Fertil Steril 1996

Parazzini F, Gynecol Oncol 1998

- **Ovulasyon indüksiyonu sonrası BOT  
riskinde artış yok**

Brinton L. Reprod Biomed Online 2007

Ness RB, Am J Epidemiol 2002



# **MEME KANSERİ**

- **Kadınlarda en sık görülen kanserdir**
- **Estrojen ve progesteron önemli risk faktörü**
- **Yaşam boyu kümülatif etki önemli**
- **Risk faktörleri**
  - **Erken menarş geç menapoz**
  - **Nulliparite**
  - **Obezite**
  - **Genetik yatkınlık**

# **İNFERİLİTE VE MEME KANSERİ**

- **PCOS ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar çelişkilidir**
- **Postmenopozal yaşa ulaşmış PCOS'lu hastalarda meme Ca riski artar**

**Coulam CB, Obstet Gynecol 1983**

# **İNFERTEİLİTE VE MEME KANSERİ**

- **PCOS olan olgularda meme ca mortalite oranı artmaktadır**

**Pierpoint T, J Clin Epidemiol 1998**

- **Meme ca ile PCOS arasında güçlü ilişki mevcut**

**Atiomo WU. Fertil Steril. 2003**

# **İNFERTİLİTE VE MEME KANSERİ**

- **Meme Ca riskinde artış saptanmadı**

Wild S, Hum Fertil 2000

Gammon MD, Am J Epidemiol 1991

# **İNFERİLİTE TEDAVİSİ VE MEME KANSERİ**

- **Meme kanseri riski artmakta**
- **20 yıllık takip sonrası klomifen ile meme ca riski artar**
  - **Kısa süreli ve düşük doz klomifen ile de meme ca riski artmakta**
- **Kümülatif doz ve siklus sayısı belli değil**

Modan 1998; Venn, 1999; Klip 2002; Doyle 2002; Brinton 2004

I dos Santos Silva, British Journal of Cancer 2009

# **İNFERİLİTE TEDAVİSİ VE MEME KANSERİ**

- **Meme Kanseri insidansında minimal azalma**

– **Klomifen 10 ay ve üzerinde kullanıldığında**

**Rossing, 1996**

- **IVF uygulanan hastalarda meme ve Over kanseri insidansında bir artış saptanmadı**

**Burger CV, E J Obst Gynecol Reprod Biol, 2003**



# **İNFERTİLİTE TEDAVİSİ VE KANSER**

- **Oİ ile kanser riski arasında güçlü ilişki yok**
- **Uterus ve KC-safra yolları kanser riskinde artış var**
- **Overyan stimülasyonun ilişkisi saptanmadı**
  - **Kolorektal kanser**
  - **Malign melanom**
  - **Troid kanseri**

**I dos Santos Silva British Journal of Cancer 2009**

# **İNFERİLİTE TEDAVİSİ VE KANŞER**

- **Oİ ve kanser riskinde artış konusu tartışmalıdır**
- **Oİ genel kanser riski 1.36 kat ↑**
- **Uterus kanseri riski 3.3 kat ↑**
  - **Özellikle klomifen sitrat 4.56 kat**
- **Meme kanseri riskinde 1.4 kat artış**
- **Malign melanom ve non –Hodgin lenfomada artış**
- **Gebe kalma süresi 1 yıldan fazla sürerse risk artmakta**

**R. Calderon-Margalit Am J Epidemiol 2009**



# SONUÇ

- **İnfertiliteye neden olan faktörler kanser riskini artırabilir**
- **İnfertilitenin devamı kanser riskinde artışa neden olabilir**
- **İnfertilite tedavisi ile kanser arasındaki ilişkiyi vurgulayan çok az çalışma mevcuttur**
- **Fertilite tedavisi ve kanser arasındaki ilişki halen cevaplanmamış bir sorudur**

# SONUÇ

- **Kanser riski yüksek infertil hastalar saptamalı**
  - **Genetik yatkınlık**
  - **Endometriozis**
  - **PCOS**
- **Tedavi başlamadan var olabilecek Ca araştırılmalı**
  - **İnfertilite** altta yatan malignitenin bir semptomu olabilir
- **Riskler konusunda hastalar bilgilendirilmeli**
- **Uzun süreli tedaviden kaçınılmalı**
- **İnfertil hastalar düzenli takip edilmeli**



# DİKKATİNİZ İÇİN TEŞEKKÜRLER

