

PCO ve Jinekolojik Kanser ilişkisi

Prof. Dr. Aydın Özsaran

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın
Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Jinekolojik Kanserler

- Hormonlarla ilişkili olanlar
 - Endometrium Ca
 - Meme Ca
 - Over Ca ?
- Hormonlarla ilişkili olmayanlar
 - Serviks Ca
 - Vajina Ca
 - Vulva Ca

PKOS ve Kanser

Metaanaliz ve Review

- Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome (Metaanaliz)
 - Human Reproduction 2012
 - Haoula et all
- Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review
 - Reproductive BioMedicine Online 2009
 - Chittenden et all

- Üreme dönemindeki kadınların en sık endokrin hastalığı PKOS (%5-%10).
- Değişik gruplar tarafından farklı sınıflandırılmaktadır.

PKOS

- 2003 yılında uluslararası konsensüs grubu
 - oligomenore ve amenore ,
 - hiperandojenemi
 - USG de polikistik over görünümünün en az ikisinin bulunması ve anormal menstruel siklus ve androjen seviyelerine neden olabilecek diğer durumların dışlanması ile tanı konulmasına karar vermiştir.
- Rotterdam ESHRE/ASRM:2003

Endometrium kanseri

- Endometrium kanseri en sık postmenopozda görülmekle beraber çoğu ülkede genital kanserler arasında en sık görülendir (%2-3).
- Sağ kalımı %80 civarında olan endometrium kanserinin iyi prognozlu olmasında en önemli neden erken evrede tanı konmasıdır.

Endometrium kanseri

- Endometrium kanserinin 2 major histolojik tipi vardır:
 1. Tip 1 ya da endometrioid
 2. Tip 2 ya da non-endometrioid
- Endometrium kanseri için etkin bir tarama programı yoktur
- Vajinal kanama (intermenstruel, postmenopozal) yakınması ile başvuran hastaya yapılan TV ÜSG, biopsi ve histeroskopi ile tanı konur.

Endometrium kanseri risk faktörleri

- Karşılanmamış östrojen maruziyeti
 - (PKOS' ta anovulatuvar sikluslar)
- obezite
- insülin direnci, IGF, DM
- nulliparite
- siklin D₁, glutatyon-s-transferaz
- progesteron direnci
 - gibi bazı klinik, metabolik ve moleküler risk faktörleri tanımlanmıştır.

PKOS-Endometrium kanseri ilişkisi

- PKOS ile endometrium kanseri arasındaki ilişki net değildir. (İnfertilite? PKOS?)
- PCOS ile endometrium kanseri gelişmesindeki risk artışının inkomplet ve çelişkili olduğunu iddia edilmiştir.
- Bir metaanalizde PCOS lu hastalarda endometrium kanseri gelişme olasılığının neredeyse 3 kat arttığı gösterilmiştir (OR 2,7).

Hardiman Lancet 2003

Chittenden Reprod Biomed Online 2009

PKOS-Endometrium kanseri ilişkisi

- Meta analiz daha yakından incelendiğinde 4 çalışmadan 3 ünün hesaplanan risk aralığının 1'i kestiği ve hesaplanan riskin OR: 2,7 olmasındaki temel etkinin diğer çalışmadaki risk artışından kaynaklandığı görülmüştür (OR: 4.2).

PKOS-Endometrium kanseri ilişkisi

- Haoula ve ark. nin çalışmasında ovaryan faktöre bağlı infertilitesi bulunan 399 yeni tanı almış endometrium kanserli hasta ve 3040 hastadan oluşan kontrol grubu alınmıştır.
- Araştırmanın amacı PCOS ile endometrium kanseri arasındaki gerçek ilişkinin ortaya konmasıdır.
- Bunun endometrium kanserinin srvelansının ortaya konmasına kanser gelişiminin engellenmesine ve kanserin yönetimine katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

PKOS - Endometrium kanseri ilişkisi

- PCOS endometriyal hiperplazi ve karsinom arasındaki ilişkileri içeren ;
 - İleriye ve geriye dönük
 - olgu-kontrol
 - kesitsel ve
 - Rasgele dağılımlı kontrollü çalışmalar dahil edildi.
- Olgu kontrol ve kesitsel çalışmalara meta analiz uygulandı.

PKOS-Endometrium kanseri ilişkisi

- Çalışmaların yapıldığı yerdeki PCOS ve endometrium kanseri insidans ve prevalansı eklendi.
- PCOS ve endometrium arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilmek için tanı tedavi ve hastalığı önleme ile ilgili bütün bilgiler çıkarıldı.

PKOS-Endometrium kanseri ilişkisi

- Meta analiz için uygun 5 karşılaştırmalı (kontrol grubunun olduğu) makalenin seçildiği toplam 14 makale tanımlandı.
- Kontrol grubu olmayan gözlemsel alışmalar, PCOS' da endometrium kanser prevelansını belirtmeyen çalışmalar ve retrospektif kesitsel çalışmalar meta analizden ıkarıldı.

Meta-analize alınan çalışmalar

Table 1 Characteristics studies investigating an association between PCOS and EC included in the meta-analysis.

Authors	Methodology	Participants	Findings	Comments
Escobedo <i>et al.</i> (1991)	Case-control	399 cases of endometrial carcinoma; 3040 controls	OR for endometrial carcinoma of 4.2 for 'ovarian factor' infertility	No data for women with PCOS
Niwa <i>et al.</i> (2000)	Case-control	136 histologically confirmed endometrial carcinoma (EC); 376 controls	Higher frequency of EC in a group of PCOS <40 years	No significant risk
Iatrakis <i>et al.</i> (2006)	Case-control	81 histologically confirmed endometrial carcinoma	Higher frequency in PCOS women <50 years	No significant risk
Pillay <i>et al.</i> (2006)	Cross-sectional retrospective	128 histologically confirmed endometrial carcinoma; 83 controls	Prevalence higher in the PCOS group <50 years of age	Evidence of association
Fearnley <i>et al.</i> (2010)	Case-control	156 histologically confirmed endometrial carcinoma; 398 controls	4-fold increased risk of endometrial carcinoma in PCOS women	Evidence of association

Meta-analiz sonucu



Figure 3 Meta-analyses of EC risk in women with PCOS.

PKOS-Endometrium kanseri ilişkisi

- 5 Çalışmadan toplam 4605 kadın meta analiz için kullanıldı.
- Bu kadınlar,
 - 47' sinde endometrium kanseri olan 88 PCOS' lu
 - 773' ünde endometrium kanseri bulunan 4517 PCOS' u olmayan gruplardan oluşuyordu.

PKOS-Endometrium kanseri ilişkisi

- Olgu grubu, yeni endometrium kanseri tanısı almış 20 ile 54 yaş arasındaki kadınlardan oluşuyordu.
- Kontrol grubu, aynı yaş aralıklarından, kanserli olguların bulunduğu coğrafik bōlgelerden rasgele seşildi.

PKOS-Endometrium kanseri ilişkisi

- Olgu kontrol çalışmasında histolojik olarak kanıtlanmış 136 endometrium kanserli olgu seildi.
- Olguların yaşları 40-70 arasındaydı. Kontrol grubu aynı popülasyondan seçilen sağlıklı 376 kadından oluşuyordu.
- Bu kadınlar sağlık merkezine başvuran sağlıklı kadınlar arasından seildi. PCOS tanısı hekim tarafından konuldu.

PKOS-Endometrium kanseri ilişkisi

- Fearnley et al. (2010) tarafından yapılan ulusal veri tabanının kullanıldığı olgu kontrol çalışmasına Avustralya' da endometrium kanseri tanısını yeni almış 156 kadın seildi. 398 kadından oluşan kontrol grubu ulusal veri tabanından rasgele seildi. PCOS tanısı hastanın beyanına dayanıyordu.
- Meta analiz sonucu gösterdi ki PCOS' lu kadınlarda endometrium kanseri gelişme ihtimali PCOS u olmayan kadınlara göre neredeyse 3 kat artmıştır.
OR;2.89

PKOS-Endometrium kanseri ilişkisi

- Metaanaliz PCOS ile endometrium kanseri arasındaki ilişkinin ortaya konması için yapılan ilk sistematik çalışmadır. Veriler daha önce yayınlanmış çalışmalarda da kullanılmıştır.
- 2003 te yapılan çalışmada kullanılan dört çalışmadan nde risk aralığının “1” i kesiyordu ve ortalama risk artışı 2.7 olarak hesaplanmıştı.
- PCOS ile endometrium arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada (Escobedo et al, 1991) yeni tanı almış 399 hastanın 3040 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırıldığı ve OR’ nin 4.2(1.7-10.4) hesaplandığı çalışmada risk artışı ovaryan faktöre bağlı **infertiliteye** bağlanmıştı.

PKOS-Endometrium kanseri ilişkisi

- Avustralya' dan (Fearnley, 2010) alınan veriler gösteriyor ki; PCOS' lu kadınlar PCOS u olmayan kadınlara göre endometrium kanseri açısından 3 kat risklidir.
- Yani yaşam boyu endometrim kanseri riskini %3ten %9' a çıkarmaktadır. Bu çalışma PCOS' u endometrium kanseri açısından risk faktörü olarak göstermektedir.

PKOS-Endometrium kanseri ilişkisi

- 60 yıl önce yapılan bir çalışmada (Speert, 1941) PKOS' un endometrium kanserini arttırdığı kaydedilmiştir. Ancak, aradaki ilişki tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.
- Yapılan birkaç kontrolsüz ya da geriye dönük çalışmada PKOS ile endometrium kanseri arasında ilişki kurulamamasına rağmen bir bağ olduğu öne sürülmüştür.
- Bazı çalışmalarda verilerin meta analiz için uygun olmadığı bildirilmiştir.

PKOS-Endometrium kanseri ilişkisi

- Çalışmada olgu serilerinde kronik östrojen maruziyetini gösterdiği düşünülen fibromyoma myohipertofi ve endometrial hiperplazili hastalarda endometrim kanserinin yüksek olduğu not edildi.

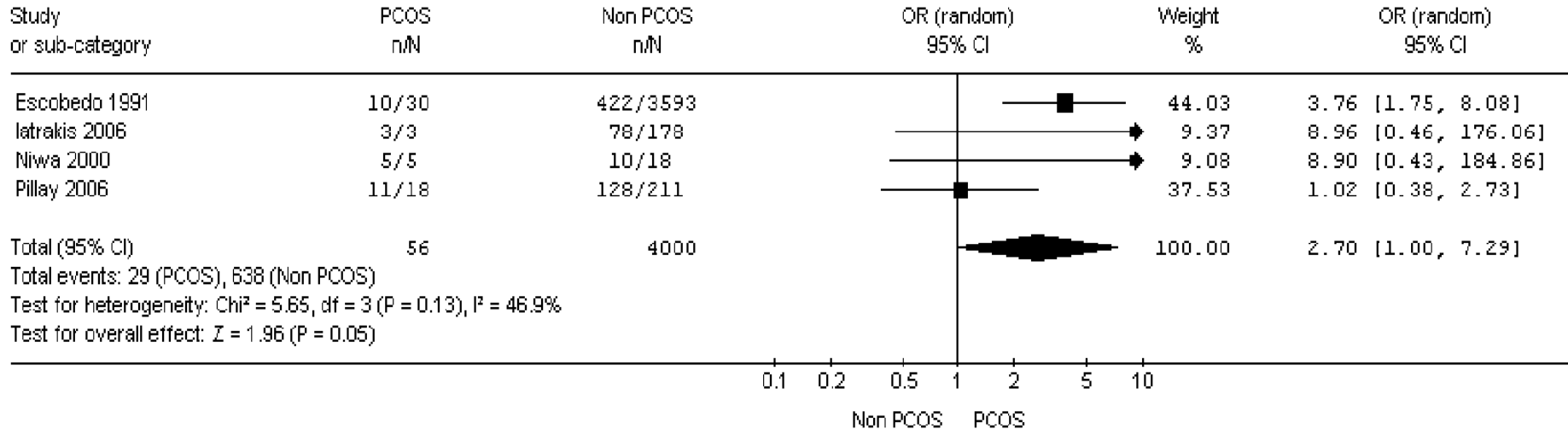
PKOS-Endometrium kanseri ilişkisi

- Bu çalışmanın ana kısıtlayıcı faktörü meta analiz için seçilen olguların **PKOS tanısı konma şekli**dir.
- Bunlardan biri (Escobedo et al, 1991) daha PKOS ile ilgili **NIH Konsensusu yayınlanmadan önceydi** diğer iki çalışmada (Niwa et al, 2000 ve Iatrakis et al 2006) PKOS tanısı diğer özellikler bilinmeden sadece hekimin beyanına dayanıyordu.
- Pillay et al, 2006 çalışmasında PKOS tanısı **PKO'** ya dayanıyordu.
- Fearnley'in 2010 çalışmasında PKOS tanısı **hastanın beyanına** dayanıyordu. Bu PKOS hastası seçiminde taraf tutulmuş olabileceğini gösterir

PKOS-Endometrium kanseri ilişkisi

- Çalışmaların büyük bir çoğunluğu az hasta grubu olan ya da kontrol grubu olmayan çalışmalarındaki meta analiz çalışmalarında makale dışlanmasında en büyük etkindir

Review: PCOS & Gynecological Cancer
Comparison: 01 Gynecologic Cancer
Outcome: 02 Endometrial Cancer



PKOS-Endometrium kanseri ilişkisi

- Yayınlanan bir makalede (Fearnley et al, 2010) endometrium kanseri açısından PKOS ile ilgi hesaplan OR değerinin 4.2(1.7-9.3) görülmüştür.
- Ancak kendi çalışmasında bu araştırmayı meta analize tabi tutuğunda OR değeri 3.76(1.76-7.52) bulunmuştur.
 - Yazar ile bu küçük ihtilaf ile ilgili bağlantı kurulmaya çalışıldı ancak başarılı olunamadı. Fakat bu farkın önemli olmadığı düşünülmüştür.
- Ayrıca meta analizde kullanılan iki çalışmada risk aralığı 0.5 ile 170 arasında hesaplanmıştır ki bu aslında riskin önemsiz olduğunu göstermektedir.

PKOS-Endometrium kanseri ilişkisi

- PCOS' lu kadınların çoğunda(%91) endometrium kanseri gelişmemesine rağmen, yine de PKOS' un endometrium kanseri açısından riski arttırdığı görülmüştür.
- Bu bulgu PKOS ile endometrium arasındaki ilişkiyi güçlendirmektedir

PKOS-Endometrium kanseri ilişkisi

- Kanser erken tarama ve teşhisinde yöntem oluşturulurken (erken evrede 5 yıllık sağ kalım %86) PKOS da taramanın bu yöntem içinde yer alabileceğini önermişlerdir.

Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer - BG Chittenden et al. 2009

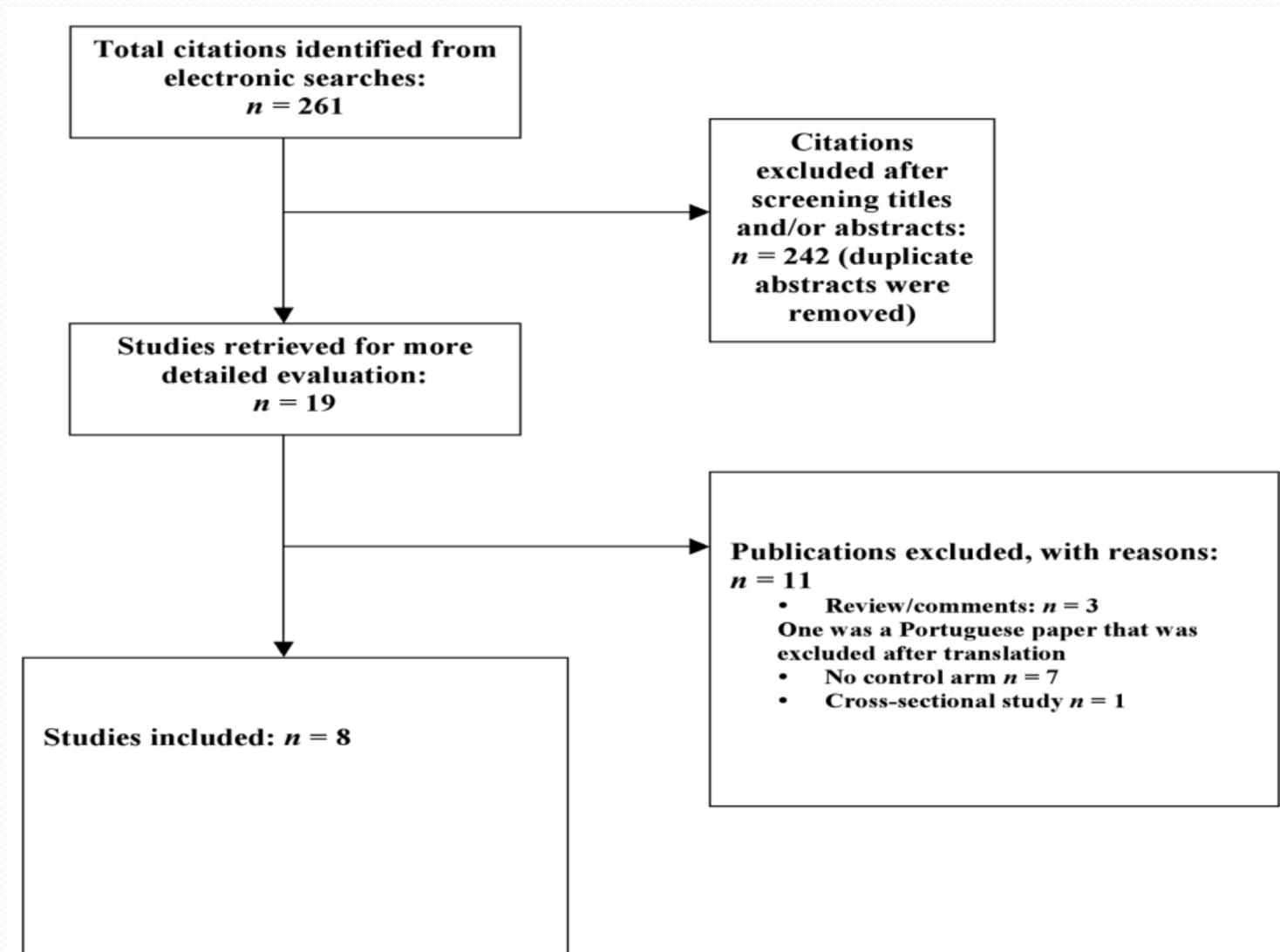


Table 1. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and gynaecological cancers: characteristics of the included studies.

<i>Study ID</i>	<i>Methodology</i>	<i>Cases</i>	<i>Age (years)</i>	<i>Controls</i>	<i>Age (years)</i>	<i>PCOS-defining criteria</i>
<i>Endometrial cancer</i> Niwa <i>et al.</i> (2000)	Case-control	Histologically confirmed primary endometrial carcinoma	40-70	Randomly selected women presenting for health screening	40-70	Physician diagnosed
Escobedo <i>et al.</i> (1991)	Case-control (Dec 1980-1982)	Histologically confirmed endometrial cancer Infertility patients	20-54	Randomly selected women enrolled in the Surveillance, Epidemiology and End Results Program of the National Cancer Institute	20-54	Physician diagnosed
Iatrakis <i>et al.</i> (2006)	Case-control	Histologically confirmed endometrial carcinoma	43-48	Randomly selected women from gynaecology clinic	43-48	Physician diagnosed
Pillay <i>et al.</i> (2006) ^a	Cross-sectional retrospective (Jul 1987-Jul 2003)	Histologically confirmed endometrial cancer	20-69	Women with operative procedures for benign gynaecological procedures	20-69	Histological criteria: >8 peripheral follicles, <5 corpora albicanta. Stromal hyperplasia + capsular thickening

кардинал шикешинг

Breast cancer

Baron <i>et al.</i> (2001)	Case-control 1990–1994)	Histologically confirmed invasive breast cancer	50–75	Randomly selected women from driving licence lists and Medicare enrolment	<75	Physician diagnosed
Talamini <i>et al.</i> (1997)	Case-control 1991–1994)	Histologically confirmed breast cancer	23–74	Women admitted to hospital for acute medical conditions (orthopaedic, ophthalmology, trauma, surgical)	20–74	Past history
Gammon and Thompson (1991)	Case-control (1980–1982)	Histologically confirmed breast cancer	20–54	Randomly selected women from same geographical location selected by random telephone dialling		Physician diagnosed
<i>Ovarian cancer</i> Schildkraut <i>et al.</i> (1996)	Case-control (Dec 1980– Dec 1982)	Histologically confirmed epithelial ovarian cancer	20–54	Randomly selected women from same geographical location selected by random telephone dialling. Women at risk for primary ovarian cancer at time of interview	20–54	Physician diagnosed

*Patients who had total abdominal hysterectomy + bilateral salpingo-oophorectomy.

Meme Kanseri PKOS ilişkisi

- 23.842 meme kanserli kadın grubu
 - 11.836 meme kanserli kadında 59 PKOS lu
 - 12.006 meme kanserli kontrol grubunda 74 PKOS lu
- Sonuç PKOS meme kanser riskini arttırmaz
 - NEDEN?

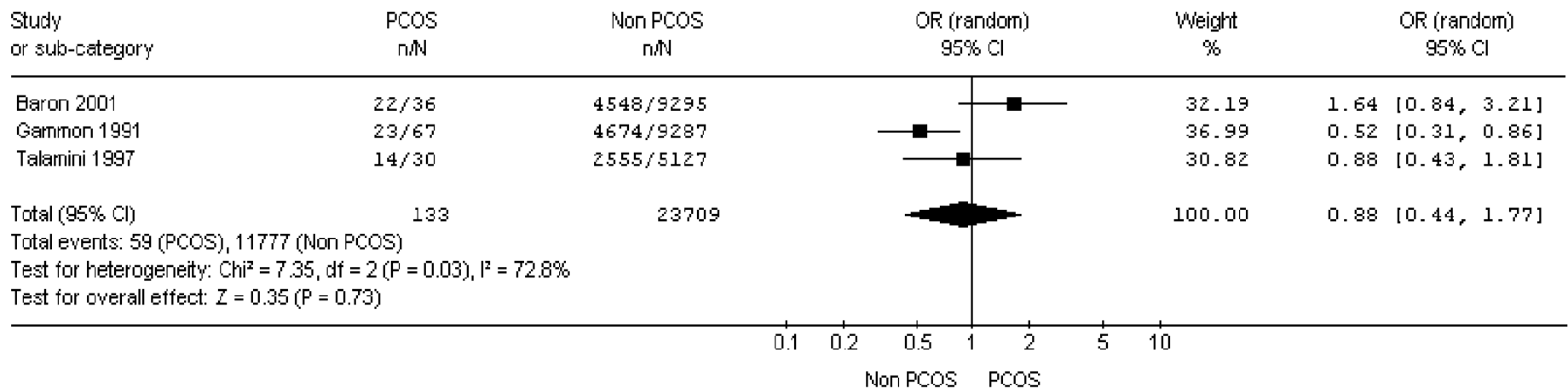
Meme Kanseri

- Postmenopozal
- ERT de 50-65 yaş arası
 - 5 yılda 1000 de 1.5, 10 yılda 1000 de 5 risk artışı
- E+P de
 - 5 yılda 1000 de 6, 10 yılda 1000 de 19 risk artışı
- Konjuge Estrojen grubunda Meme Ca %23 daha az,
 - p:0.06; 26 ya 33 / 10.000 kadın yılı

- **The Million Women Cohort Study**

Meme Kanseri PKOS ilişkisi

Review: PCOS & Gynecological Cancer
 Comparison: 01 Gynecologic Cancer
 Outcome: 01 Breast Cancer



Meme kanseri

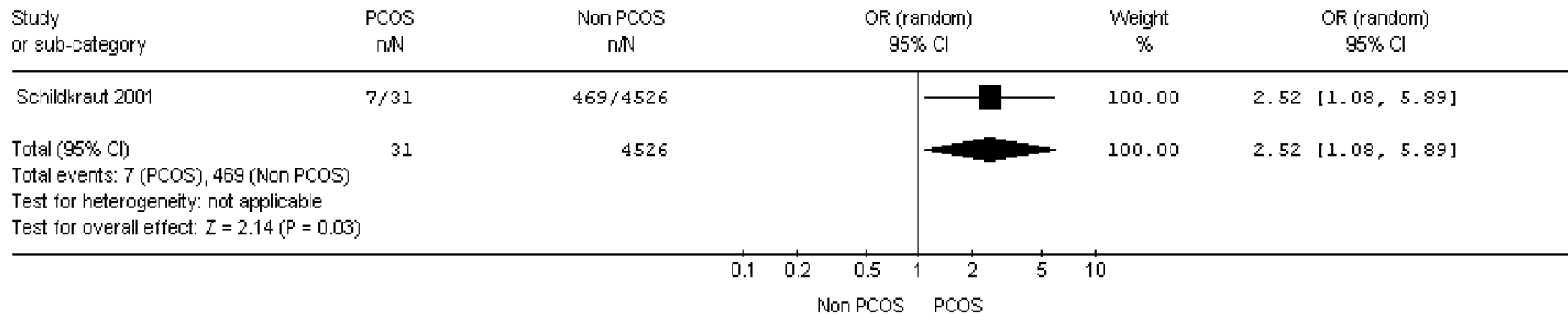
- Progesteron hormonunun her ne kadar vücutta östrojenin yan etkilerini azalttığı bilirse de bu hormonun tek başına yüksek seviyelerde saptanması meme kanseri riskini arttırdığı savunulmaktadır. Meme dokusunda hücre bölünme hızını ve meme dokusunun bazı hormonlara duyarlılığını artırır
- Gestagen verilen hastalarda memelerde gerginlik

Over kanseri - PKOS

- Bu konuda olgu kontrollü bir yayın var
 - Schildkraud 1996
 - 20 – 54 yaş arası epitelyal over kanserli hastalar
 - 4547 toplam hasta
 - 476 PKOS lu hastada 7 over Ca
 - 4081 PKOS olmayan hastada 24 over Ca
 - OR 2.52
- UK de over Ca prevalansı 17.4/100.000 ama yaşa göre standardize edilen öngörülen PKOS lu over Ca prevalansı 44/100.000
- NEDEN?
 - İnfertilite tedavisi??

PKOS ve Over Ca

Review: PCOS & Gynecological Cancer
 Comparison: 01 Gynecologic Cancer
 Outcome: 03 Ovarian Cancer



Son sözler

- Bu konuda çalışma yaparken:
- Homojen hasta ve kontrol grubu sağlamak zor
- PKOS Tanısının Standardizasyonu zor
- İnfertiliteye neden olan diğer faktörleri izole etmek zor
- Multifaktoriyal parametreleri eşitlemek zor
- Obesitenin etkisini ayırd etmek zor

Son Sözlür

• PROFLAKSİ

- PKOS lu kadınlar oligo-amenoreik ise yılda 4 kez gestagen ile adet gördürülebilir
- OBES ise zayıflama önerilir
- Çocuk arzusu yoksa OC verilebilir
- Yılda bir kez TV USG yapılabilir
- Anormal kanamada yada EM kalınlıkta Bx veya histereskopi yapılabilir
- Uygun olguda MİRENA takılabilir

Son Söz

- **Kanser ve PKOS arasındaki ilişkinin tam olarak ortaya konabilmesi için iyi tanımlanmış olgulardan seçilen gruplardan ileriye dönük bir çalışmanın yapılması zorunludur.**

Teşekkürler