Araştırma

Menopoz sonrasına bırakılan uterin myomların gelişen endometrium kanseri üzerine olumsuz etkileri var mıdır?

DO UTERINE FIBROIDS WHICH ARE LEFT TO POSTMENOPAUSE HAVE ANY NEGATIVE EFFECT ON THE DEVELOPING ENDOMETRIAL CANCER?

Hamdullah PEKKOLAY, Önder SAKİN, Zehra Meltem PİRİMOĞLU, Gülhan BAYRAKTAR

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

ÖZ

Amaç: Endometrium kanseri ve myoma uteri, gelişmiş ülkelerde en sık görülen malign ve benign tümörlerdir. Endometrium kanseri nedeniyle opere olan kadınlarda myoma uterinin de yüksek oranlarda eşlik ettiği görülmektedir. Premenopozal dönemde konservatif bir yaklaşım ile, medikal tedavilerle menopoz sonrasına ertelenen premenopozal myomların olası endometrium kanseri üzerine herhangi bir olumsuz etkisinin bulunup bulunmadığı araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada Ocak 2005 - Şubat 2011 yılları arasında hastanemizde opere edilmiş ve araştırma kriterlerine uyan 127 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi. Sosyodemografik özellikleri, obstetrik öyküleri, myom varlığı, endometrial tümör varlığı, tümör derecesi, myometriuma invazyon derecesi değerlendirildi ve anlamlılığı araştırıldı.

Bulgular: Endometrial karsinom prognozuna etkili faktörlerden yaş, histolojik tip, histolojik derece ve myometrial invazyon durumlarının myoma uteri ile ilişkisi bulunmadığı belirlendi.

Sonuç: Kadınlarda en sık görülen jinekolojik kanser olan endometrium kanseri ile en sık görülen benign tümörü olan myoma uterinin beraberlikleri araştırılmış ve endometrium kanserinin histopatolojik prognostik bulgularının myoma uteri varlığıyla değişmediği, dolayısıyla prognoza olumsuz etkisinin olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Endometrium Kanseri, Myoma Uteri, Risk Faktörleri, Postmenopoz

ABSTRACT

Endometrial cancer and uterine leiomyoma are the most common malignant and benign tumors in developed countries. In women operated for endometrial cancer, accompanying uterine myome is observed in high rates. The treatment of the premenopausal myomas is delayed after the menopause conservatively.

Önder SAKİN
Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
İSTANBUL

orcid.org/0000-0001-6036-9975

DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2018;32(1): 9-14
doi: 10.5505/deutfd.2018.88700

Gönderim tarihi: 11.07.2017
Kabul tarihi: 04.01.2018

Yet it is unclear whether this approach has any negative effect on possible endometrial cancer. The goal of this study is to investigate the relationship between premenopausal myomas and the prognostic factors of endometrial cancer.
Material and Method: The files of 127 patients who were operated between January 2005 and February 2011 in our hospital fulfilling the criteria were investigated retrospectively. Sociodemographic characteristics, obstetric traits, myoma presence, endometrial tumor presence, tumor grade, myometrial invasion grade were evaluated and significance was investigated.
Results: Factors affecting the prognosis of endometrial carcinoma; age, histological type, histological grade and myometrial invasion were found to be not significantly related to myoma uteri.
Conclusion: Endometrial cancer, the most common gynecologic cancer in women, and uterine myoma, the most common benign tumor, were investigated together. The histopathological prognostic findings of endometrial cancer are unchanged by the presence uterine myoma. Therefore we reached the conclusion that there is no negative impact on prognosis**.**
Keywords: Endometrial Neoplasms, Myoma Uteri, Risk Factors, Postmenopause

Endometrium karsinomu, gelişmiş ülkelerde belirgin bir artış eğilimi göstermektedir ve bu ülkelerde en sık görülen kadın genital sistem kanseri haline gelmiştir (1,2). Birleşik Devletler'deki en sık jinekolojik malignitedir. 2016 yılında endometrial kansere bağlı 60,050 vaka ve 10,470 ölüm olduğu bildirilmiştir (3).

Ülkemizde Türkiye Sağlık İstatistikleri 2014 yılı verilerine göre endometrium kanseri en sık kadın genital sistem kanseridir. Ayrıca akciğer, meme, kolorektal ve tiroid kanserlerinden sonra beşinci en sık görülen kadın kanser tipidir (4).

2012 yılındaki verilere göre tüm dünyada tahminen 14,1 milyon yeni kanser vakası ve 8,2 milyon kansere bağlı ölüm olduğu ifade edilmiştir (5). Yeni kanser vakalarının %3,6'sını, kansere bağlı ölümlerin ise %1,8'ini endometrial kanserler oluşturmaktadır (6). Vakaların %90'dan fazlası 50 yaş üzerindedir ve ortalama yaş olarak 63 belirtilmiştir. Ancak %4 kadında 40 yaş altında da görülebilmektedir (7).

Toplumda uterin myom görülme oranı da oldukça sıktır. Her 4 kadında 1 tanesinde myom görülmektedir. ABD'de yapılan bir araştırmada benign nedenlerle yapılan 1,7 milyon histerektomi materyalinin % 46'sında myom saptandığını belirlenmiştir (8). Myomlar ise en sık fertil çağdaki kadınlarda olmak üzere her yaştaki kadında görülebilmektedir (9).

Endomerium kanserinde olduğu gibi myomlarda da genetik yatkınlıktan, kromozomal değişikliklerden ve ailesel risk artışından söz edilmektedir (10-12).

Her bir leiomyom, tek bir progenitor miyozitten türemektedir. Böylece, aynı uterus içindeki çok sayıdaki myomdan her biri birbirinden bağımsız bir sitogenetik kökten gelmektedir (10). Tümörogenezise neden olan başlıca mutasyon bilinmemektedir, fakat leiomyomların yaklaşık %40'ında karyotip kusuru bulunabilmiştir. Tümörün büyüme yönü ve hızı ile ilgili 6, 7, 12 ve 14. kromozomlara özgü, birkaç kusur belirlenmiştir (11).

Menopozdan sonra myomların büyüklüğü çoğunlukla azalır ve yeni tümör gelişimi nadirdir. Bu nedenle, risk veya koruyucu faktörlerin çoğunun kronik olarak östrojen ya da progesteron düzeylerinin birini veya her ikisini değiştiren durumlara bağlı olduğu gözükmektedir. Kalıtım büyük olasılıkla leiomyom gelişimine neden olan başlangıç mutasyonuna yatkınlıkta rol oynar. Aile ve ikiz çalışmaları, birinci derece akrabaları etkilenen kadınlarda leiomyom oluşum riskinin yaklaşık iki kat daha fazla olduğunu göstermiştir (12).

Hemen tüm myomlar menopoz sonrasında gerilemektedir, küçülmektedir ve dolayısıyla hastalarının kanama, ağrı vb. gibi şikâyetleri de ortadan kalmaktadır (13). Bu nedenle premenopozal dönemdeki myomlarda her zaman konservatif kalma eğilimi mevcuttur. Menopoza geçiş dönemindeki kadınlarda myomlar mümkünse medikal tedavilerle menopoza kadar opere edilmeden izlenmeye çalışılmaktadır.

Ancak, olası bir endometrium kanseri gelişmesi durumunda bu takipsiz hastalarda geride bırakılan myomların gelişen endometrium kanseri üzerine herhangi bir olumsuz etkisi olup olmadığı izlenememektedir.

Biliyoruz ki endometrium kanserlerinde histolojik tip (özellikle berrak hücreli ve papiller karsinomlar) yapılan cerrahiyi önemli bir şekilde etkilemektedir, prognozu, surveyi ve takiplerimizi de etkilemektedir. Aynı şekilde tümörün invazyon derinliği de operasyondaki lenf nodu disekyonunu ve hastalığın evresini önemli bir şekilde etkilemektedir. Son olarak da tümörün histolojik grade'i surveyi üzerine önemli bir şekilde etki etmektedir (14-17).

Bu çalışmada; myomların olası bir endometrium kanseri gelişmesi durumunda olumsuz prognostik faktörlere eşlik edip etmediğini, surveyi etkileyecek faktörlerle ilişkileri olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma kapsamında Ocak 2005- Şubat 2011 tarihleri arasında hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine başvuran ve endometrium kanseri tanısı konmuş ve opere edilip histopatolojik değerlendirmesi yapılan 186 kadın hasta retrospektif olarak incelendi. Tüm hastaların başvuru esnasında yaş, gebelik sayıları, parite gibi demografik özellikleri kayıt altına alındı. Dosya taraması esnasında dosya bilgilerinde eksiklik olduğu tespit edilen (operasyonu kabul etmeyen 15 hasta, histopatolojik çalışma yapılmamış 33 hasta ve yeterli bilgiye ulaşılamayan 11 hasta) 59 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya uygun 127 hasta dâhil edildi. Hastalar patolojik incelemede myomu olmayan 78 hasta 'grup 1' ve myomu olan 49 hasta 'grup 2' olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm hastaların; yaş, gebelik ve doğum sayıları, histopatojik risk faktörleri olan invazyon derinliği, tümör grade'i ve tümör patolojisi bulguları myom olup olmamasına göre karşılaştırıldı.

Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. Normal dağılımlı sürekli değişkenlerin karşılaştırmasında Student *t*-testi, uygulandı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p <0,05 düzeyinde değerlendirildi. Kategorik değişkenler için ki kare testi uygulandı. İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15,0 programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma grubunun yaş ortalaması 58.9±9,3, gravida 4,2±3 ve parite ise 3,2±2,2 idi. Çalışma grubundaki 127 hastanın 78 tanesinde (%61,41) myoma uteri tespit edilmedi. 127 hastanın 49 tanesinde (%38,58) myoma uteri tespit edildi. Myomlu hastaların ortalama yaşı 57,4 ± 8 myom olmayan hastaların yaşı 59,8±9 olup istatistiksel fark gözlenmedi. Myomlu hastaların ortalama gravida değeri 3,7±3 myom olmayan hastaların ortalama gravida değeri ise 4,4±3 idi. Myomlu hastaların ortalama paritesi 2,5 ±1,5 iken, myomu olmayan hastaların ortalama paritesi 3,6 ±2 idi. Her iki grubun gebelik ve doğum sayıları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (Tablo I).

Çalışmaya alınan 127 endometrium kanserli hastanın 87 tanesinde invazyon derinliği ½'den az iken, 40 hastada invazyon derinliği ½ den fazla olduğu izlendi. Myomu olan hastaların %32,65'inde (n=24) ½'den fazla invazyon derinliği gösterirken, myomu olmayan hastaların ise % 30,76'sında (n=16) ½'den fazla invazyon olduğu gösterildi. Farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu bulundu (*p*=0,4) (Tablo II).

Bütün grubun %13,38'i (n=17) grade 1, %73,22'si (n=93) grade 2, % 13,38'i (n=17) grade 3 olarak tespit edildi. Myoma göre gruplar ayrıldığında ise myomu olmayan hastaların %15,38'i (n=12) grade3, myomu olan hastaların ise %10,20'si (n=5) grade 3 olarak bulundu. Her iki grupta da çoğunluk grade 2 olarak bulundu. Grade dağılımlarının myom varlığına göre farklılık göstermediği tespit edildi (*p*=0,7) (Tablo III).

Tablo I. Hastaların demografik özellikleri (n=127)

Grup	Grup1 (myom -)	Grup2 (myom +)	Toplam	*p* değeri
Sayı (%)	78 (%61,4)	49(% 38,5)	127	
Ortalama Yaş	59,8±9	57,4 ± 8	58,9±9,3	0,12
Ortalama gravida	4,4±3	3,7±3	4,2±3	0,20
Ortalama parite	3,6 ±2	2,5 ±1,5	3,2±2,2	0,78

Tablo II. Her iki gruptaki hastaların invazyon derinlikleri açısından dağılımları.

Grup	İnvazyon ½<	İnvazyon > ½	*p* değeri
Grup1 (myom-) (n:78)	54 (%69,2)	24 (%30,8)	0,46
Grup2 (myom+) (n:49)	33 (%67,3)	16 (%32,7)	
Toplam (n:127)	87 (%68,5)	40 (%31,5)	

Tablo III. Hastaların tümör "grade"ine göre dağılımları.

Grup	Grade 1	Grade2	Grade3	*p* değeri
Myom yok (n=78)	%12,8 (n=10)	%71,8 (n=56)	%15,4 (n=12)	0,70
Myom var (n=49)	%14,3 (n=7)	%75,5 (n=37)	%10,2 (n=5)	
Toplam (n=127)	%13,4 (n=17)	%73,2 (n=93)	%13,4 (n=17)	

TARTIŞMA

Endometrium kanseri risk faktörleri arsında; karşılıksız östrojen, erken menarş, geç menopoz, infertilite öyküsü, nulliparite, tamoksifen kullanımı gibi birçok risk faktörü yer almaktadır. Bunların içinde infertilite öyküsünün tahmini rölatif riskinin 2-3 kat kadar olduğu, nulliparitenin de 3 kat olduğu belirtilmektedir. Bu tahmini rölatif risk artışlarının myomlu kadınlarda değişiklik gösterip göstermediği değerlendirildiğinde gebelik ve doğum sayıları açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı izlenmiştir.(18)

Endometrial karsinomda prognostik değişkenler arasında; yaş, histolojik tip, histolojik grade, myometrial invazyon, lenfo-vasküler alan invazyonu, istmus-serviks yayılım, adneksiyal tutulum, lenf nodu metastaz, intraperitoneal tümör, tümör büyüklüğü, periton sitolojisi, hormon reseptör yapısı, DNA ploidi / proliferatif index, genetik/moleküler tümör belirteçleri gibi birçok faktör yer almaktadır. Biz de araştırmamızda bu prognostik faktörlerden; yaş, histolojik tip, histolojik grade ve myometrial invazyon açısından myom olan ve olmayan gruplar arasındaki farklılıkları değerlendirdik (19-22).

Endometrial kanser için en yaygın kullanılan derecelendirme (grade) sistemi, üç-basamaklı International Federation of Gynecology and Obstetrics (FİGO) sistemidir. Grade 1 lezyonlar, tipik olarak iyi bir prognoza sahiptir. Grade 2 lezyonlar, orta derecede bir prognoza sahiptir. Grade 3 lezyonlar ise sıklıkla kötü bir prognoza sahiptir. Grade 3 lezyonlar ayrıca myometrial invazyon ve lenf nodu metastazı potansiyelinde de artış ile ilişkilidir (14).

Tümör evre I olsa dahi grade 2 ve grade 3 hastalarda, cerrahi tedaviye ilaveten pelvik ve paraaortik lenfadenektomi eklenmelidir (23). Yani tümöral grade'in fazla olması operasyonun şeklini, hastalığın evresini ve dolayısıyla da surveyini değiştirmektedir. Bu nedenlerle myomu olan endometrial kanserli kadınlardaki grade farklılıkları değerlendirildi ve çalışma grubumuzda grade 2 tümör %73,22 oranında gözlendi. Kötü prognozu gösteren grade 3 tümörün ise toplam grubun %13,38'ini oluşturduğu gözlendi. Myom varlığına göre baktığımızda dabu oranların benzer olarak dağıldığı izlendi. Dolayısıyla

tümör atipisinin myom varlığıyla anlamlı bir ilişkisinin bulunmadığıortaya kondu.

Evre I endometrial kanserlerde tedavi total abdominal histerektomi + bilateral salpingoooferektomidir. Ancak operasyonda yapılan frozen incelemede ½'den fazla invazyon saptanması durumunda pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılması önerilmektedir (24). Yani invazyonun fazla olması operasyonun şeklini, hastalığın evresini ve dolayısıyla da surveyini değiştirmektedir. Endometrial kanserli kadınlardaki invazyon farklılıkları değerlendirildiğinde hastaların %31,49'unun ½'den fazla invazyon gösterdiği belirlendi. Hastaları myom varlığına göre sınıflandırdığımızda ise ½'den fazla invazyon gösterme oranının myomlu olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilemedi..

Bütün bu sonuçların ışığında endometrium kanserlerinde myom varlığının prognozu belirleyen en önemli kriterlerden olan invazyon derinliği ve tümör grade'i ile ilişkisiz olduğu anlaşılmaktadır. Çalışmamızda uterin myomların endometrium kanserinde prognostik bir değere sahip olmadığını bulduk.

Literatürlere baktığımızda myoma uterinin endometrium kanserinin prognozunu etkileyecek faktörlerle ilişkisini araştıran herhangi bir çalışma bulunamamıştır. Bu araştırmamız sonucunda perimenopozal dönemdeki myomların menopoz sonrasına bırakılmasında olası endometrium kanserine üzerine olumsuz etkilerinin olmayacağı sonucuna ulaşılabiliriz.

SONUÇ

Kadınlarda en sık görülen jinekolojik kanser olan endometrium kanseri ile en sık görülen benign tümörü olan myoma uterinin beraberlikleri araştırılmış ve endometrium kanserinin histopatolojik prognostik bulgularının myoma uteri varlığıyla değişmediği bu sebeple prognoza olumsuz etkisinin olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017;67:7-30.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2015;65:87–108.
3. Martin JY, Schiff MA, Weiss NS, Urban RR. Racial disparities in the utilization of preventive health services among older women with early-stage endometrial cancer enrolled in Medicare. Cancer Med 2017;6:2153-2163.
4. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kanser İstatistikleri Ankara. 2017. Kanser.gov.tr/Dosya/ca.istatistik/2014-RAPOR_uzun.pdf
5. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends-An Update. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2016;25:16-27.
6. Wei J, Zhang W, Feng L, Gao W. Comparison of fertility-sparing treatments in patients with early endometrial cancer and atypical complex hyperplasia: A meta-analysis and systematic review. Medicine (Baltimore) 2017;96(37):e8034.
7. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer. Diagnosis, Treatment and Follow-up Int J Gynecol Cancer 2016; 26:2–30.
8. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, et al. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. N Engl J Med 1975;293:1164.
9. American Society for Reproductive Medicine Practice Committee: Myomas and reproductive function. Fertil Steril 2004;82:111.
10. Mashal RD, Fejzo ML, Friedman AJ, et al. Analysis of androgen receptor DNA reveals the independent clonal origins of uterine leiomyomata and the secondary nature of cytogenetic aberrations in the development of leiomyomata. Genes Chromosomes Cancer 1994;11:1.
11. Brosens I, Deprest J, Dal Cin P, et al. Clinical significance of cytogenetic abnormalities in uterine myomas. Fertil steril 1998; 69: 232.

12. Sato F, Mori M, Nishi M,et al. Familial aggregation of uterine myomas in Japanese women. J Epidemiol 2002;12: 249.

13. Kim da H, Kim ML, Song T, Kim MK, Yoon BS, Seong SJ. Is myomectomy in women aged 45 years and older an effective option? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014;177:57-60.

14. Zaino RJ, Silverberg SG, Norris HJ, et al: The prognostic value of nuclear versus architectural grading in endometrial adenocarcinoma. A Gynecologic Oncology Group Study. Int J Gynecol Pathol 1994;13:29.

15. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, et al. The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using a defined nuclear grading system A Gynecologic Oncology Group Study. Cancer 1995;75:81.

16. Pecorelli S, Benedet JL, Creasman WT, et al. FİGO staging of gynecologic cancer, 1994-1997. FİGO Committee on Gynecologic Oncology, İnternational Federation of Gynecology and Obstetrics Int J Gynaecol Obstet 1999;64:5.

17. Sholten AN, van Putten WL, Beerman H, et al. Postoperative radiotherapy for stage 1 endometrial carcinoma: long term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:834.

18. Schottenfeld D. Epidemiology of endometrial neoplasia. J Cell Biochem uppl23:151,1995.

19. Hemminki K, Bermejo JL, Granstrom C. Endometrial cancer: Population attributable risks from reproductive, familial and socioeconomic factors. Eur J Cancer 2005;41:2155.

20. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA mismatch-repair genes. Int J Cancer 1999;81:214.

21. Hampel H, Frankel W, Panescu J, et al. Screening for Lynch syndrome among endometrial cancer. Gynecol Oncol 2005;99:689.

22. Fabjani G, Kucera E, Schuster E, Minai-Pour M, Czenvenka K, Sliutz G,et al. Genetic alterations in endometrial hyperplasia and cancer. Cancer Letters 2002;175:205-211.

23. Rutledge F. The role of radical hysterectomy in adeno-carcinoma of the endometrium. Gynecol Oncol 1974;2:331-47.

24. Rubin SC, Hoskins WJ, Saigo PE, Nori D, Mychalczak B, Chapman D, et al. Management of endometrial adenocarcinoma with cervical involvement. Gynecol Oncol 1992;45:294.