

ÜREMEYE YARDIMCI TEDAVİLER İLE KANSER İLİŞKİSİ

Güray TUNA¹

GİRİŞ

1976 yılında 16 hücreli bir embriyo, transabdominal olarak uterus içerisine nakledilerek bir gebelik oluşturulmuş ancak ektopik gebelikle sonuçlanmıştır. Dünyada ilk başarılı IVF olgusu 1978 yılında, İngiltere’de sezaryenle doğan Louisa Brown’dır (1,2). Bu tarihten itibaren 40 yılı aşan sürede yardımcı üreme teknikleriyle çok sayıda doğum gerçekleşti. Bu gebeliklerin perinatal sonuçları birçok çalışmada incelenmiş olup son 15 yılda üremeye yardımcı tedaviler ile kanser ilişkisini sorgulayan çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda infertilite ve üremeye yardımcı tedavilerle ilgili olabileceği düşünülen kanserler over, meme, endometrium, serviks, tiroid kanserleri, melanomlar ve kolorektal kanserdir.

A- Over kanseri

Over kanseri dünyada her yıl 240000 kadına teşhisi konulan ve 5 yıllık yaşam beklentisi %45 in altında olan en fatal jinekolojik kanserdir (3). Büyük çoğunluğu overin epitelyal kanserleri oluşturur (%80-90). Germ hücreli ve seks kord stromal tümörler daha nadir görülürler. Epitelyal over kanserlerinin etyopatolojisini açıklamak için çeşitli teoriler sunulmuştur. İlk teori tekrarlayan ovülasyonlarla birlikte over epiteline sürekli travma oluşması ve bununla birlikte malign dönüşümün gerçekleşmesidir. Bu hipoteze destek, oral kontraseptif kullanımı, hamilelik veya laktasyonun bir sonucu olarak periyodik ovülasyon baskı-

lanması olan kadınların epitelyal over karsinomu oranının daha düşük görülmesidir.(4). Diğer teori yüksek gonadotropin seviyeleriyle overlerin sürekli uyarılması ve neoplastik transformasyonun gerçekleşmesidir. Bu ikinci hipotez, deneysel olarak indüklenen over tümörlerinin gonadotropin reseptörleri içerdiği gözlemiyle desteklenmektedir (5).

İnfertilite epitelyal over kanserinin risk faktörleri arasında yer almaktadır. Doğum yapmış kadınların yumurtalık kanseri riski düşüktür (6) ve her yeni doğum % 10 ila 20 oranında daha fazla risk azalması ile ilişkilidir (6,7). Bu risk azalması tüm epitelyal kanserlerde görülmekle birlikte daha çok berrak hücreli ve endometrioid tiplerde en fazladır (6). İnfertilite nedenlerine göre değerlendirildiğinde ,over tümörü görülme sıklığı özellikle ovülasyon bozukluğu olan infertil kadınlarda diğer nedenlerden dolayı ifertilitesi olanlara göre 2 kat daha fazladır (8, 9). Polikistik over sendromu ve tubal faktörler de artmış over kanseri riski ile ilişkilidir. Fakat infertilite sebepleri açısından en yüksek riske sahip olan grup endometriozisli olgulardır (9).

Çalışmalarda infertilitenin nedenleri dışında infertilite tedavisinde kullanılan ovülasyon indüksiyonunda kullanılan ilaçların over kanseri üzerine etkileri de araştırılmıştır. İnvaziv over kanseri riski açısından karışık sonuçlar elde edilmiştir. 1990’lı yıllarda yapılan eski çalışmalarda invaziv over kanseri ile ovülasyon induksiyonu arasında

¹ Op.Dr., Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı, Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, guraytuna@gmail.com

F-Malign Melanom

Son 50 yılda, özellikle kadınlarda malign melanom insidansı artmaktadır. Düşük perite, ilk doğumu geç yaşta yapmak ve oral kontraseptif kullanmak risk faktörleri arasındadır(44).

Avustralya'dan yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında (45), IVF sonrası doğum yapan kadınların IVF sonrası gebe kalmayan kadınlara göre invaziv melanom oranının arttığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada, fertilitte tedavisi gören doğum yapan kadınlarda sadece gonadotropin kullanımlarında 2,4 kat ve GnRH kullananlarda ise 3,5 kat risk artışı izlenmiştir (46). Bazı çalışmalarda da infertilite tedavisi ilaçları ile melanom arasında ilişki gösterilememiştir (47,48,49).

Sonuç olarak ovulasyon indüksiyonunda kullanılan ilaçlarla melanom riskinde artış görülmesine karşın literatürde tam tersini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. İnfertilite ilaçlarının melanom riskini gösteren daha ayrıntılı (kullanılan ilacın doz ve sürelerini belirten, ultraviyole maruziyeti gibi risk faktörlerini de katan, infertilite nedenlerine göre hastaları ayıran) uzun izlem sürelerinin olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

G-Kolorektal Kanseri

8422 kadının izlendiği büyük bir kohort çalışmasında, klomifen sitrat kullanımı kolon kanseri riskini anlamlı olarak artırmadığı gösterilmiştir. (47). 9892 kadının 30 yıllık takibinde 91 kolorektal kanseri olgusunun saptandığı retrospektif bir çalışmada klomifen sitrat kullanımı ile kolorektal kanserinin ilişkili olmadığı saptanmıştır (50). Hollanda'dan yapılan son kohort çalışmasında(51), IVF için over stimülasyonu yapılan 19.158 kadınla 5950 İVF dışında infertilite tedavisi gören kadınlar karşılaştırılmıştır. 21 yıllık ortanca takip sonunda toplam 109 kolorektal kanser gözlemlendi. IVF grubunda genel popülasyona göre kolon kanseri riski artmadığı ancak diğer infertilite tedavisi alan kadınlara kıyasla bu risklerin arttığı izlenmiştir.

Sonuç olarak genel olarak çalışmalarda yardımcı üreme teknikleriyle kolorektal kanser arasında net bir ilişki izlenmemiştir.

SONUÇ:

İnfertilite tedavileri ile kanser ilişkisi hakkındaki veriler sınırlıdır ve çoğunlukla gözlem kohortundan veya vaka kontrol çalışmalarından elde edilmiştir. Bu tür çalışmaların çoğunda küçük örneklem büyüklüğü, heterojen popülasyonlar ve tedaviler, çoklu değişkenler ve kısa süreli takip gibi metodolojik problemler vardır. Genel olarak, infertilite, meme, over ve uterus dahil bazı kanserler için bir risk faktörüdür. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, daha homojen popülasyonları araştırmak, daha uzun takip aralıkları kullanmak, düşük ve yüksek riskli bireylerde kanser riskini değerlendirmek ve infertil kadınları uygun kontrol grubu olarak kullanmak suretiyle bu sınırlamaları aşmaya çalışmıştır. Genel olarak yapılan çoğu çalışma, infertilite tedavilerinin invaziv over kanseri, malign melanom veya endometriyum, serviks, meme, tiroid veya kolon kanseri risklerini artırmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, infertilite tedavilerinin kullanılmasının borderline over kanseri riskini arttırdığına dair sınırlı kanıt vardır, ancak bu risk mutlak açıdan küçüktür ve düşük malign potansiyeli olan böyle bir yumurtalık kanseri için uygun bir prognozu vardır.

İnfertilite tedavisi alacak olan çiftlere bütün riskler ayrıntılı bir şekilde anlatılmalı ve onayları alınmalıdır. Ayrıca tedavi uygulanacak kadınların kanser için BRCA taşıyıcılığı gibi yüksek riskli grupta olup olmadığı belirlenmeli ve riske göre ilaç seçimi yapılması gerekmektedir. Tedavi sonrası gebelik sonuçlarının olumlu ya da olumsuz olmasına bakılmaksızın düzenli muayenelerinin yapılması ve gereğinde ileri tetkiklerinin planlanması gerekmektedir. Böylece olası kanser erken dönemde tespit edilebilir.

KAYNAKÇA

1. Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. Lancet. 1976 Apr 24;1(7965):880-2.
2. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. Lancet. 1978;2(8085):366.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancerbase No. 11 [internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed 14 July 2016
4. Tung KH, Wilkens LR, Wu AH, et al. Effect of anovulation factors on pre- and postmenopausal ovarian cancer

- risk: revisiting the incessant ovulation hypothesis. *Am J Epidemiol.* 2005; 161:321– 329.
5. Mandai M, Konishi I, Kuroda H, Fujii S. LH/hCG action and development of ovarian cancer--a short review on biological and clinical/epidemiological aspects. *Mol Cell Endocrinol.* 2007; 269:61–64
 6. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol* 2016;34(24):2888e98
 7. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. ii. Invasive epithelial ovarian cancers in whitewomen. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 1992;136(10):1184e203.
 8. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994;331:771–776
 9. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, Scoccia B, Althuis MD, Mabie JE, Westhoff CL. Ovarian cancer risk associated with varying causes of infertility. *Fertil Steril.* 2004 Aug;82(2):405-14
 10. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, et al. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med.* 1994; 331:771–776
 11. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in White women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 1992; 136:1184–1203
 12. van Leeuwen FE, Klip H, Mooij TM, et al. Risk of borderline and invasive ovarian tumors after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. *Hum Reprod.* 2011; 26:3456–3465
 13. Asante A, Leonard PH, Weaver AL, et al. Fertility drug use and the risk of ovarian tumors in infertile women: a case-control study. *Fertil Steril.* 2013; 99:2031–2036
 14. Luke B, Brown MB, Spector LG, et al. Cancer in women after assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 2015; 104:1218–1226.
 15. Reigstad MM, Larsen IK, Myklebust TA, et al. Cancer risk among parous women following assisted reproductive technology. *Hum Reprod.* 2015; 30:1952–1963
 16. Trabert B, Lamb EJ, Scoccia B, et al. Ovulation-inducing drugs and ovarian cancer risk: results from an extended follow-up of a large United States infertility cohort. *Fertil Steril.* 2013;100:1660–1666
 17. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 CD008215.
 18. Siristatidis C, Sergentanis TN, Kanavidis P, et al. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer--a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2013; 19:105–123
 19. Shushan A, Paltiel O, Iscovich J, Elchalal U, Peretz T, Schenker JG. Human menopausal gonadotropin and the risk of epithelial ovarian cancer. *Fertil Steril.* 1996 Jan;65(1):13-8
 20. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address Aao, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility drugs and cancer: a guideline. *Fertil Steril.* 2016;106:1617–1626
 21. Fischerova D, Zikan M, Dunder P, Cibula D. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. *Oncologist.* 2012; 17:1515–153
 22. Kroener Lindsay, Dumesic Daniel, Al-Safi Zain, Use of fertility medications and cancer risk: A review and update *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2017 Aug; 29(4): 195–201.
 23. Saso S, Chatterjee J, Georgiou E, et al. Endometrial cancer. *BMJ.* 2011; 343:d3954.
 24. eski45: Lerner-Geva L, Rabinovici J, Olmer L, Blumstein T, Mashiach S, Lunenfeld B. Are infertility treatments a potential risk factor for cancer development? Perspective of 30 years of follow-up. *Gynecol Endocrinol* 2012;28:809–14.
 25. Althuis MD, Moghissi KS, Westhoff CL, Scoccia B, Lamb EJ, Lubin JH, et al. Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation. *Am J Epidemiol* 2005;
 26. Modan B, Ron E, Lerner-Geva L, Blumstein T, Menczer J, Rabinovici J, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1998;147:1038–42.
 27. Cetin I, Cozzi V, Antonazzo P. Placenta. 2008 Oct;29 Suppl B:169-77. doi: 10.1016/j.placenta.2008.08.007
 28. Brinton LA, Trabert B, Shalev V, Lunenfeld E, Sella T, Chodick G. In vitro fertilization and risk of breast and gynecologic cancers: a retrospective cohort study within the Israeli Maccabi Healthcare Services. *Fertil Steril* 2013;99:1189–96
 29. Dor J, Lerner-Geva L, Rabinovici J, Chetrit A, Levran D, Lunenfeld B, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women who underwent in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77:324–7.
 30. Lerner-Geva L, Rabinovici J, Olmer L, Blumstein T, Mashiach S, Lunenfeld B. Are infertility treatments a potential risk factor for cancer development? Perspective of 30 years of follow-up. *Gynecol Endocrinol* 2012;28:809–14.
 31. Althuis MD, Moghissi KS, Westhoff CL, Scoccia B, Lamb EJ, Lubin JH, et al. Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation. *Am J Epidemiol* 2005;
 32. Brinton LA, Westhoff CL, Scoccia B, Lamb EJ, Trabert B, Niwa S, et al. Fertility drugs and endometrial cancer risk: results from an extended follow-up of a large infertility cohort. *Hum Reprod* 2013;28:2813–21
 33. Parazzini F, Pelucchi C, Talamini R, Montella M, La Vecchia C. Use of fertility drugs and risk of endometrial cancer in an Italian case-control study. *Eur J Cancer Prev* 2010;19:428–30
 34. van den Belt-Dusebout AW, Spaan M, Lambalk CB, et al. Ovarian Stimulation for In Vitro Fertilization and Long-term Risk of Breast Cancer. *JAMA.* 2016; 316:300–312
 35. Brinton LA, Scoccia B, Moghissi KS, et al. Long-term relationship of ovulation-stimulating drugs to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014; 23:584–593
 36. Reigstad MM, Larsen IK, Myklebust TA, et al. Risk of breast cancer following fertility treatment--a registry based cohort study of parous women in Norway. *Int J Cancer.* 2015; 136:1140–1148.
 37. Gennari A, Costa M, Puntoni M, et al. Breast cancer incidence after hormonal treatments for infertility: systematic review and meta-analysis of population-based

- studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 150:405–413.
38. Lavie Y, Zhang ZC, Cao HT, Han TY, Jones RC, Liu YY, et al. Tamoxifen induces selective membrane association of protein kinase C epsilon in MCF-7 human breast cancer cells. *Int J Cancer* 1998;77:928–32
 39. Stewart LM, Holman CD, Hart R, Bulsara MK, Preen DB, Finn JC. In vitro fertilization and breast cancer: is there cause for concern? *Fertil Steril* 2012;98:334–40
 40. R. Calderon-Margalit, Y. Friedlander, R. Yanetz, K. Kleinhans, M. C. Perrin, O. Manor, et al. Cancer risks after exposure to treatments for ovulation induction. *Am J Epidemiol* 2009;169:365-375
 41. Serghianis TN, Diamantaras AA, Perlepe C, et al. IVF and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014; 20:106–123.
 42. Kanakas N, Mantzavinos T. Fertility drugs and gynecologic cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Dec;1092:265-78
 43. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. In situ and invasive cervical carcinoma in a cohort of infertile women. *Fertil Steril* 1996;65:19–22.
 44. Hannibal CG, Jensen A, Sharif H, Kjaer SK. Risk of thyroid cancer after exposure to fertility drugs: results from a large Danish cohort study. *Hum Reprod* 2008;23:451–6.
 45. Stewart LM, Holman CD, Finn JC, et al. Association between in-vitro fertilization, birth and melanoma. *Melanoma Res.* 2013; 23:489–495.
 46. Hannibal CG, Jensen A, Sharif H, Kjaer SK. Malignant melanoma risk after exposure to fertility drugs results from a large Danish cohort study. *Cancer Causes Control* 2008;19:759-765
 47. Althuis MD, Scoccia B, Lamb EJ, Moghissi KS, Westhoff CL, Mabie JE, et al. Melanoma, thyroid, cervical, and colon cancer risk after use of fertility drugs.
 48. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Risk of cutaneous melanoma in a cohort of infertile women. *Melanoma Res* 1995;5:123–7
 49. Tomao F, Papa A, Lo Russo G, Zuber S, Spinelli GP, Rossi L, et al. Correlation between fertility drugs use and malignant melanoma incidence: the state of the art. *Tumour Biol* 2014;35:8415–24.
 50. Brinton LA, Moghissi KS, Scoccia B, et al. Effects of fertility drugs on cancers other than breast and gynecologic malignancies. *Fertil Steril.* 2015
 51. 49: Kessous R, Davidson E, Meirovitz M, et al. The risk of female malignancies after fertility treatments: a cohort study with 25-year follow-up. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016; 142:287–293.