

Endometrium Kanselerinde Yüksek Risk Faktörü Olarak SHBG'in Değeri

THE VALUE OF SHBG AS A HIGH RISK FACTOR IN ENDOMETRIAL CANCERS

Alt ERGÜN, Saffet DİLEK, Levent KANSIZ, Vedat ATAY, Tansu KÜÇÜK, Rüştü ERGÜR

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD

ÖZET

Amaç: Endojen östrojenlerin ve SHBG'nin endometrial kanserle olan ilişkisini araştırmak.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD

Materyal ve Metod: Serum östradiol, testosteron ve Seks Hormon Bağlayıcı Globulin (SHBG) düzeyleri 12 endometrial kanser, 124 yüksek risk grubu ve 119 kontrol hastasında ölçülerek tüm hastaların endometrial biopsi-lerini incelendi.

Bulgular: Yaş ve parite artışı ile serum Estradiol (E2), serum Testosteron (T) ve SHBG azalmakta, hastaların ağırlıkları ile orantılı olarak E2 ve T artmakta, SHBG azalmakta; hipertansif hastalarda düzeyleri değişmezken diabetes mellituslu hastalarda E2 ve T'un artıp, SHBG'nin azaldığı saptandı. SHBG 40 mmol/L düzeyi cut-off seçildiğinde endometrial patoloji saptamada spesifite %69.3, sensitivite %90.4 olarak bulundu.

Sonuç: Yüksek risk grubu ve endometrial kanserli hastalarda steroid dengesinin değiştiği, düşük SHBG düzeylerinin yüksek risk faktörleri ile koordinasyon göstermesi nedeniyle düşük SHBG düzeyinin premalign - malign lezyon saptamada tamsal değeri olmakla birlikte tek başına bir tarama testi olarak kullanılamayacağı sonucuna varıldı. Ancak yüksek riskli hastaları saptamada ve bunlardan endometrial biopsi alınması için bir neden oluşturması açısından değeri olabileceği gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Endometrial kanser,
Seks hormon bağlayıcı globulin

T Klin Jinetol Obst 1995, 5: 64-67

Endometrial kanser en sık görülen genital malignitedir ve kadınlarda rastlanan tüm malignitelerin %5'inin oluşturur. Karsinogenezinin mekanizması normal endometriumun uzamış ve fizyolojik olmayan östrojene maruz kalmasıdır (1-5). Hastalığın ortalama görülme yaşı 61, en önemli semptomu postmenopozal kanamadır (6). Son yıllarda insidanda artma görülmektedir (7). Obezite, nulliparae, geç menopoza, Diabetes Mellitus, Hipertansiyon, Polikistik over hastalığı, başlıca risk faktörleri olarak görülmektedir.

Geliş Tarihi: 20.11.1994

Yazışma Adresi: Ali ERGÜN
Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD. ANKARA

64

SUMMARY

Objectiva: To investigate the relationship of endogenous estrogens and SHBG with endometrial cancer.

Institution: GA TA Department of Obstetrics and Gynecology

Design: Serum Estradiol (E2), Testosteron (T) and Sex Hormone Binding Globulins (SHBG) levels have been measured in 12 endometrial cancer, 124 high risk and 119 control patient and endometrial histology has been evaluated with biopsies.

Results: Increase in age and parity were correlated with serum E2, T and SHBG decrease, weight and diabetes mellitus were correlated with E2, T increase and SHBG decrease; while hypertension was unrelated. When 40 mmol/L SHBG was taken as cut-off, specificity was 69.3%, whilst sensitivity 90.4%.

Conclusions: We concluded that steroid balance is changed in high risk and endometrial cancer patients and coordination of low SHBG and high-risk suggests that SHBG may have screening value in searching premalign - malign lesions, but it can't be used alone as a screening test. In spite of this; we concluded that in investigating high-risk patients and as a cause to make an endometrial biops, SHBG maybe valuable.

Key Words: Endometrial cancer, Sex hormone binding globulin

T Klin J Gynecol Obst 1995. 5: 64-67

Tüm malignitelerde erken tanı en önemli problem olduğundan geçmişte ve günümüzde erken tanı koyabilmek için araştırmalar devam etmektedir. Erken tanı da en önemli amaç tüm topluma uygulanabilen kolay, ucuz, doğruluk oranı yüksek tarama test ve yöntemlerinin bulunmasıdır. Endometrial kanserde belirgin kabul gören bir tarama testi ve tümör belirteci yoktur. Transvaginal ultrasonogram ile endometrial kalınlık tespiti, endometrial sitoloji konusunda çalışmalar yapılmış fakat sonuçlar yeterli bulunamamıştır (8-12).

SHBG, seks steroidlerinin hedef hücrelere taşınmasını sağlayan bir protein yapısıdır. Östrojenler SHBG düzeyinde artış yaparken, androjenler ve gestagenier düzeyi azaltıp, hormon bağlama kapasitesini de düşürmektedir (13,14). Risk faktörleri, serum SHBG düzeyinde ve steroid bağlama kapasitesinde azalma yaparken östrojen androjen düzeylerinde artmaya neden

T Klin Jinekolo Obst 1995, 5

Tablo 1. Grupların risk faktörlerine göre dökümü

Table 1. Presentation of groups according to risk factors.

	Kanser (n:12)	YRG (n:124)	Kontrol (n:119)
Yaş	61.2(45-72)	57.5(31-76)	55.9(30-78)
Ağırlık (kg)	74.1(56-108)	73.9(58-93)	67.8(55-90)
Menopoz yaşı (yii)	50.6(47-55)	49.4(44-54)	48.9(42-52)
Menarş yaşı (y<0 >52 yaş)	12.8(10-14)	13.1(11-15)	13.2(11-15)
menopoz(%)	25	20.1	13.1
Postmen HRT (%)	8.3	2.1	4.8
Parite sayısı	2.4(0-7)	2.8(0-8)	3.8(0-11)
Hipertansiyon (%)	33.3	22.5	18.5
Hiperlipsemi	25	21.0	10.9
Postmen kanama (PMK)	11(%91.6)	24(%19.3)	0
PMK+Pyometra	0	1(%19.3)	0
PAP Smear (End Hiperplazi)	2(%16.6)	5(%5.4)	0
PremenAUK	1(%8.3)	31(%25.0)	0
KR Anovuiasyon	0	18(%14.5)	13(%10.9)

Total n: 255

Table 2. Endometrial kanserli ve kontrol grubu olgularının hormon düzeyleri.**Table 2.** The hormone levels of patients of endometrial cancer group and control group.

	Endometrial Ca.(n-12)	Kontrol (n-124)
E2 (pg/ml)	57.7(30-187)*	58.5(28-199)*
Premenopozal	147.5	140.2
Postmenopozal	45.8	39.1
T (pg/ml)	1.2(0.9-1.5)**	0.86(0.2-2.5)**
SHBG (mmol/L)	36.4(25-58)***	46.8(38-82)***

*: p<0.002, **: p<0.01, ***: p<0.001

olmaktadır (13-18). Bu durum hedef hücreleri stimüle edecek serbest östrojen ve androjen varlığı ile özdeş olarak gözlenmektedir.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD polikliniğine 1 Ekim 1993 - 1 Haziran 1994 tarihleri arasında çeşitli nedenlerle başvuran çalışma grupları halinde belirlenen 255 hastaya uygulandı.

I. Grup: Histopatolojik endometrial kanser tanısı konan 12 olgu.

II. Grup: Endometrial kanser için yüksek risk faktörü taşıyan 124 olgu.

III. Grup: Endometrial kanser için risk faktörü taşımayan 119 olgu.

Her üç gruptaki hastalarda, Estradiol, Testosteron, SHBG serum seviyeleri GATA Nükleer Tıp ABD RIA labo-

Table 3. Yüksek risk grubu (YRG) ve kontrol grubu olgularının hormon düzeyleri.**Table 3.** The mean hormone levels of patients of high-risk group and control group.

	YRG (n:119)	Kontrol (n: 124)
E2 (pg/ml)	59.6(30-195)*	58.5(28-199)*
Premenopozal	145.3	140.2
Postmenopozal	43.8	39.1
T (pg/ml)	1.0(0.3-2.6)**	0.86(0.2-2.5)**
SHBG (mmol/L)	38.9(25-61)***	46.8(38-82)***

*: p<0.002, **: p<0.01, ***: p<0.001

ratuarında 10 cc. düz kan alınıp, 3000 rpm devirde 10 dakika santrifüje edilerek elde edilen serum örneğinden ölçüldü. Çalışma gruptan karşılaştırması dağılım tablosuna göre yapıldı. Normal dağılım değerleri +/- ortalamada standart sapma, diğer deyişle medyan ve range'leri olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık p<0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda yer alan olguların çeşitli özelliklerine göre dağılımı Tablo 1'de izlenmektedir.

Kontrol grubu ile kıyaslandığında, endometrial kanserli olgularda E2 ve SHBG düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi (Tablo 2).

Yüksek risk grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise tüm hormon değerleri arasında anlamlı farklılık vardı (Tablo 3).

SHBG'nin, kontrol grubuna göre yüksek risk grubu ve endometrial kanserli hastalarda belirgin olarak düşük olması dikkati çekmektedir.

Sonuçlar risk faktörlerine göre değerlendirildi. Olgulardan pek azı eksojen östrojen aldığından bu parametre değerlendirilemedi.

Hastalar yaşlarına göre incelendiğinde; ilerleyen yaşla birlikte her 3 hormon değerinde de azalma olmaktadır. Endometrium kanserinin sık görüldüğü 5. dekattan örnek alındığında, endometrium Ca. ve yüksek risk grubunda istatistiksel olarak anlamlı E2 ve T değerinde artma ve SHBG değerinde azalma izlendi (Tablo4).

Gecikmiş menopoz olarak tanımladığımız 52 yaşından sonra menopoza giren olgu grupları, karşılaştırıldığında ise kanser ve yüksek risk grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı E2 ve T yüksekliği, SHBG düşüklüğü tespit edildi (Tablo 5).

Her 3 grupta 70 kg'ın üstünde olan olgular karşılaştırıldığında ise kanser ve yüksek risk grubunda, kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı T yüksekliği ve SHBG düşüklüğü vardı. E2 ise yüksek risk grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek olmasına rağmen kanser grubunda düşük olarak bulundu (Tablo 6).

Gruplardaki nullipar olgular birbirleriyle karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre yüksek risk grubunda istatistiksel anlamlı E2 yüksekliği ve SHBG düşüklüğü izlenirken, kontrol grubunda istatistiksel anlamlı E2 ve SHBG düşüklüğü ortaya çıktı (Tablo 7).

Tablo 4. Her 3 grupta 5. dekatta olan hastaların hormon değerleri.**Table 4. The mean hormone levels of patients at fifth decade in all 3 groups.**

	Kanser (n:9)	YRG (n:82)	Kontrol (n:76)
E2 (pg/ml)	45.6	42.5	28.1
T (pg/ml)	1.2	1.0	0.8
SHBG (mmol/L)	36.4	38.9	46.3

*: Kanser grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında;
E2 için p<0.001, T için p<0.05, SHBG için p<0.05
YRG, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında;
E2 için p<0.001, T için p<0.001, SHBG için p<0.05

Tablo 5. Her 3 grupta gecikmiş menopoz olgularının hormon değerleri.**Table 5. The mean hormone levels of late menopause patients in all 3 groups.**

	Kanser (n:3)	YRG (n:24)	Kontrol (n: 13)
E2 (pg/ml)	45.7	43.1	38.3
T (pg/ml)	1.2	1.0	0.8
SHBG (mmol/L)	36.3	39.0	46.3

*: Kanser grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında;
E2 için p<0.02, T için p<0.05, SHBG için p<0.05
YRG, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında;
E2 için p<0.02, T için p<0.01, SHBG için p<0.05

Tablo 6. 70 kg'dan fazla ağırlıktaki olguların hormon değerleri.**Table 6. The hormone levels of patients above 70 kg.**

	Kanser (n:3)	YRG (n:24)	Kontrol (n:13)
E2 (pg/ml)	57.6	62.5	59.1
T (pg/ml)	1.2	1.1	0.9
SHBG (mmol/L)	36.2	37.9	44

*: Kanser grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında;
E2 için p<0.01, T için p<0.05, SHBG için p<0.001
YRG, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında;
E2 için p<0.001, T için p<0.01, SHBG için p<0.001

Çalışma grubundaki hipertansif ve normotansif olgular karşılaştırıldığında E2 ve SHBG düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmezken, hiperglisemik olgularda normoglisemik olgularda normoglisemik olanlara göre E2 daha yüksek, SHBG ise düşük olarak bulundu (Tablo 8).

Endometrial biopsiler incelendiğinde kontrol grubunda 7, YRG'nda 30 olguda endometrial hiperplazi bulundu (Tablo 9).

Tüm olguların hormon düzeyleri ile endometrial biopsi sonuçları karşılaştırıldığında, atipik hiperplazi ve endometrial kanser grubunda, diğerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı E2 yüksekliği ve SHBG düşüklüğü izledik (Tablo 10).

Endometrial kanser olguları, hafif ve orta şiddette endometrial hiperplazi olguları ile karşılaştırıldığında E2 düzeyi yüksek, SHBG düzeyi düşük olarak bulundu. SHBG, atipik hiperplazilerde de, hafif ve orta şiddette

Tablo 7. Her 3 gruptaki nullipar olguların hormon değerleri.
Table 7. The hormone levels of nulliparous patients in all 3 groups.

	Kanser (n:3)	YRG (n:24)	Kontrol (n:13)
E2 (pg/ml)	46.6	60.5	58.1
T (pg/ml)	1.2	1.0	0.8
SHBG (mmol/L)	36.4	38.9	46.3

*: Kanser grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında;
E2 için p<0.001, T için p<0.05, SHBG için p<0.001
YRG, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında;
E2 için p<0.001, T için p<0.001, SHBG için p<0.001

Tablo 8. Hiperglisemik olguların hormon değerleri.**Table 8. The hormone levels of hyperglycemic patients.**

	Kanser (n:3)	YRG (n:24)	Kontrol (n:13)
E2 (pg/ml)	47.6	61.5	54.1
T (pg/ml)	1.2	1.0	0.8
SHBG (mmol/L)	36.4	38.9	47.3

*: Kanser grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında;
E2 için p<0.01, T için p<0.05, SHBG için p<0.001
YRG, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında;
E2 için p<0.001, T için p<0.001, SHBG için p<0.001

hiperplazi olgularına göre düşüktü. Bu grup olguda E2 daha yüksek bulundu ancak, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Atipik endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri olan olgulardaki SHBG değerleri 40 mmol/L cut-off değeri olarak alınırsa olgu dağılımı Tablo 11 'de olduğu gibi ortaya çıktı.

SHBG, 40 mmol/L cut-off değeri alındığında, endometrial premalign-malign lezyon saptamada, spesifite %69.3, sensitivite %90.4; endometrial kanser saptamada ise spesifite %66, sensitivite %97.5 olarak bulundu.

TARTIŞMA

1980'de Nishen ve ark.larının yaptığı bir çalışmada endometrial kanserli postmenopozal kadınlar klimakterik referans grupları ile karşılaştırıldığında SHBG kapasitesinin düşük, E2 düzeyinin ise yüksek olduğu tespit edildi. Aynı çalışmada SHBG değerinin kilo artışı ile azalmasından dolayı dolaşımdaki serbest E2 düzeyinin arttığı, aynı zamanda androstenedonun periferik konversiyonunun artması ile de endometriumun aşırı östrojene maruz kaldığı ortaya kondu (14). Standart ağırlığın 10-15 kg üzerindeki kadınlarda endometrium kanser sıklığı 3 kat artarken, 25 kg dan fazla ağırlığı olanlarda 10 kat artmaktadır (8,15,19). SHBG düzeyinde yaş arttıkça doğrusal bir azalma, serum serbest T değerinde ise yaşla doğru orantılı bir artma vardır (14,18). Endometrium kanserinin en sık görüldüğü yaş dilimi 55-65 arasındır ve 5. dekat baz alındığında SHBG düzeyindeki azalma dikkat çekicidir. 52 yaşından sonra menopoza giren kadınlarda endometrium kanseri sıklığı 3 kat artmaktadır (20,21).

Literatürde endometrial kanserli hastaların %20-25'i hipertansif ve hipertansiyonlu hastaların taramasında kanser sıklığında belirgin artış saptanmıştır (22). Benzer

Tablo 9; Çalışma gruplarındaki endometrial biopsi sonuçları
Table 9. Endometrial biopsy results in study groups.

	Endometrial patoloji yok	Endometrial hiperplazi			End. Ca	Toplam	
		Hafif	Orta	Atipik			
Kontrol Grubu							
Premenopozal	55	4	0	0	0	59	119
Postmenopozal	56	2	1	0	0	60	
Yüksek risk grubu							
Premenopozal	41	7	2	1	0	51	124
Postmenopozal	53	12	4	4	0	73	
Kanser							
Premenopozal	0	0	0	0	1	1	12
Postmenopozal	0	0	0	0	11	11	

Tablo 10. Endometrial biopsi ve hormon değerlerinin karşılaştırılması.

Table 10. The correlation of endometrial biopsy and hormone levels.

	Endometrial Hiperplazi			Endometrial kanser
	Hafif	Orta	Atipik	
SHBG (mmol/l)	42.3	40.1	38.5	37.3
AD*	p<0.05	p<0.001	p<0.001	p<0.001
E2(pg/ml)	47.5	48.8	48.9	57.7
AD	AD	AD	AD	p<0.05

*AD: Anlamlı değil

Tablo 11. SHBG cut-off düzeyine göre endometrial biopsi sonuçları.

Table 11. The distribution of patients according to cut-off value for SHBG 40 mmol/L

SHBG	n	Endometrial Hiperplazi			Endometrial Ca.
		hafif	orta	atipik	
cut-off					
>40mmol/L	157	8	2	1	4
<40mmol/L	98	17	5	4	8

durum hiperglisemik hastalarda da izlenmektedir (20). Normal ve neoplastik endometriumda insulin ve insulin-like growth factor 1 reseptörlerinin araştırıldığı bir çalışmada insulin reseptörlerinde belirgin artış gözlenmiştir (23).

SHBG düzeyi 40 mmol/L cut-off alınarak endometrial patoloji sonuçları karşılaştırıldığında premalign lezyon ve endometrial kanser için spesifite ve sensitivite yaklaşık değerlerdedir ancak bu değerler bir test için yetersizdir.

Sonuç olarak SHBG düzeyi; endometrial premalign - malign lezyon saptamada tanisal değeri olmakla beraber tek başına bir tarama testi olarak kullanılamaz. Ancak endometrial kanser için risk faktörü taşıyan kadınlardaki düşük değerleri de dikkate alınırsa yüksek riskli hastaları değerlendirmede ve endometrial biopsi alınmasında önemli bir belirleyici olabilir.

KAYNAKLAR

1. Creasman WT, Weed JC. Carcinoma of endometrium: clinical features and management. Gynecologic Oncology. Churchill Livingstone. Hangkok 1992.
2. Creasman WT, Weed JC. Screening technics in endometrial cancer. Cancer 1976; 38:436.

3. Cotron RS, Kumar V, Bobbins SL. Robbin's pathologic basis of disease 4. ed. Philadelphia, WB Saunders 1993:1127.
4. Hertig AT, & Sommers SC. (149) Genesis of endometrial carcinoma Cancer 2:964.
5. Horwitz RI, Feinstein AR. Alternative analytic methods for case control studies of estrogens and endometrial cancer. N Eng J Med 1978; 266:1089-94.
6. Danforth SJ, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN. Danforth's Obstetrics and Gynecology 6. Edition by Lippincott Comp, Philadelphia 1990.
7. Greenblatte RB, Stoddart LD. The estrogen - cancer controversy. J Am Geriat Soc 1978; 26:1.
8. Anderson B. Hystero-graphy and hysteroscopy in endometrial carcinoma. In Sciarra JJ (ed) Gyn and Obstet, Hagerstown, Maryland, Harper and Row 1980:4.18,1-9.
9. Abu Hmeiden F, Bilek K, et al. Ultrasound image of endometrial cancer. Ultraschall Med 1992; 13(4):178-82.
10. Botsis D, Kassanos D, et al. Vaginal sonograph, of endometrium in postmenopausal women. Clin Exp. Obstet Gynecol 1992; 19:189-92.
11. Brandner P, Gnirs J, Neis KJ. Value of vaginal sonography in noninvasive assesment of the endometrium of postmenopausal uterus. Geburtschilfe Frauenheilkd 1991; 51:734-40.
12. Ortaç F, Bahçeci M, et al. Myometrial invasion of endometrial cancer assesied by transrectal ultrasonography. Gynecol Obstet Invest 1991; 32:115-7.
13. Wharam MD, Philips TL, Bagshaw MA. The role of radiation therapy in clinical stage I carcinoma of endometrium. Int J Rad Oncol Biol Hpy 1976; 1:1081.
14. Nisker JA, Hammond GI, et al. Serum sex-hormon binding globulin capacity and the percentage of free estradiol in postmenopausal women with or without endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol 1980; 138:637-42.
15. Damon A. Host factors in breast, uterin, cervix cancer. J Natl Can Instut 1960; 24:483.
16. Macmahon B. Risk factors of endometrial cancer. Gynecol Oncol 1974; 2:122.
17. Masobichi K, Nemoto H. Epidemiologic studies on uterin cancer at cancer instut. hosp. Tokyo Japan Cancer 1972; 30:268.
18. Möllerström G, Karlström K, Lagrelius A, Einhorn N. Is there an altered steroid profile in patients with endometrial carcinoma? Cancer 1993; 72:173-82.
19. Wynder L, Escher GC, Mantel N. An epidemiological investigation of cancer of endometrium. Cancer 1966; 16:489.
20. Frick HC, Munnel EW, Richart RM, Berger AP. Carcinoma of endometrium. Am J Obstet Gynecol 1973; 115:663.
21. Jones HW. Treatment of adenocarcinoma of endometrium. Obstet Gynecol Surv 1975; 30:147.
22. Kaplan SD, Cole P. Epidemiology of cancer of endometrium. In press.
23. Nagamani M, Stuart CA. Specific bindings sites for insulin and insulin-like growth factor I in human endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol Dec 1991; 165(6 Pt1):1865-71.