

Ovülasyon İndüksiyon Tedavisi Sonrası Over Tümörü Riski: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Ovarian Cancer Risk After Ovulation Induction Therapy: A Case Report and Review of the Literature

Dr. Gülşah AYNAOĞLU,^a
Dr. Murat GÖZÜKÜÇÜK,^a
Dr. Lügen CENGİZ,^a
Dr. Mete GÜNGÖR^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 02.07.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 10.11.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Gülşah AYNAOĞLU
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
gaynaoglu@gmail.com

ÖZET Son yıllarda ovülasyon indüksiyonunda kullanılan ilaçların uzun dönem etkilerinin özellikle kanser riskinde artışa neden olduğu tartışılmaktadır. Bu olguda uzun süre ovülasyon indüksiyonu alan ve gebe kalan bir hastada saptanan borderline over tümörü sunulmakta ve kullanılan infertilite ajanlarının karsinogenezdeki rolü literatür eşliğinde tartışılmaktadır. Her ne kadar ovülasyon indüksiyonunda kullanılan ajanların overyan neoplazma neden olduğu tartışılmalı olsa da IVF-ET sonrası oluşan gebeliklerde adneksiyal yapılar dikkatlice incelenmelidir. Adneksiyal kitleli hastalarda ovülasyon indüksiyonu hikâyesinin önemli olabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Over tümörleri; ovülasyon indüksiyonu

ABSTRACT Long term side effects of ovulation induction agents have been debate in recent years. Especially relationship between cancer and these agents has been a matter of interest lately. In this case report a patient who was diagnosed to have borderline ovarian cancer, after long term ovulation induction therapy resulting with pregnancy, is mentioned about and carcinogenic effect of agents used previously is discussed according to the literatures. Although it is controversy that ovulation induction agents may have a causative affect on ovarian cancer, i accurate approach should be done to adnexial masses in pregnancies especially gained after IVF-ET and it must be kept in mind that ovulation induction history may be important in the patients with adnexial masses.

Key Words: Ovarian neoplasms; ovulation induction

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2010;20(2):138-40

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre dünyadaki çiftlerin yaklaşık %8-10'unun infertilite ile ilgili bir problemi vardır. Bu da tüm dünya nüfusu düşünüldüğünde 50-80 milyon insanın infertilite sorunu olduğunu düşündürmektedir.¹ Son yıllarda yardımcı üreme teknikleri infertilite nedeniyle başvuran hastalar için iyi bir çözüm olarak kabul görse de beraberinde bazı sorunlara yol açmaktadır.

Birçok zıt görüş bulunmasına rağmen, infertilite için kullanılan tedavilerin malignite riskini artırması günümüzde tartışılan bir durumdur. Ovülasyon indüksiyon ajanı olarak gonadotropinlerin kullanımının kanser riskini arttırabileceği düşünülmektedir.² 1992 yıllarında ovülasyon indüksiyonunda kullanılan ajanlarla borderline ya da infiltratif over tümörleri arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir.³ Rossing ve ark. ise, infertil hastalarda overde zaten var olan prekanseröz değişikliğin infertiliteye neden olabileceğini savunmaktadır.⁴

Bu olguda uzun süre ovülasyon indüksiyonu alan ve gebe kalan bir hastada saptanan borderline over tümörü sunularak, infertilite tedavisinin malignensi riski üzerindeki etkileri literatür eşliğinde tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

Erkek faktör infertilitesi nedeniyle üçüncü defa IVF-ET programına alınan, 31 yaşında primer infertil kadın hastaya kontrollü overyan stimülasyon başlandı. Daha önce iki defa long luteal protokol ile indüklenen ve ilkinde gebelik elde edilemeyen hastada, ikinci denemede ikiz gebelik elde edilmişti. 27. gebelik haftasında erken membran rüptürü nedeniyle sezaryen ile doğurtulmuş ancak her iki yenidoğan da erken postpartum dönemde kaybedilmişti. Üçüncü indüksiyon öncesinde sağ overinde yaklaşık 3 cm çapında heterojen görünümde kist tespit edilerek TV-USG eşliğinde aspire edilmiş ve aspirasyon materyalinin sitolojik incelemesi endometrioma ile uyumlu olarak gelmişti.

Hastanın üçüncü IVF-ET siklusunda, menstrüasyonun 3. gününde 300 IU/gün rekombinant folikül stimüle edici hormon (r-FSH) (Gonal F; Serono Laboratories) başlanarak tedavinin 6. gününde 150 IU/gün human menapozal gonadotropin (Humegon; Organon, Cambridge, İngiltere) eklendi. Önde giden folikül 13 mm olduktan sonra tedaviye setoreliks 0.25 mg (Cetrotide; Serono Laboratories) eklendi ve >17 mm en az üç folikül elde edildikten sonra 10.000 IU human koryonik gonadotropin (Pregnyl; Organon, Cambridge, İngiltere) yapıldı. 35.5 saat sonra oosit toplama işlemi uygulandı. Dört adet grade I embriyo transfer edildi. Serum β -hCG düzeyi siklusun 12. gününde 125 IU/mL olarak tespit edildi. Transferden 4 hafta sonra yapılan TV-USG'de intrauterin tek canlı gebelik tespit edildi ve hasta rutin gebe takip programına alındı.

Hasta, 34 hafta 2 günlük gebe iken erken doğum eylemi nedeniyle kliniğimizde yatırılarak gözlem altına alındı. Ritodrin ve nifedipin tokolitik tedavileri alan hastanın eyleminin ilerlemesi üzerine, gebeliği 35 hafta iken alt segment transvers sezaryen yapıldı ve bir adet 2760 g canlı kız bebek doğurtuldu. Sezaryen esnasında sol overde bulunan yaklaşık 4 cm çapında basit görünümlü kistik yapı

ektirpe edildi. Batın içi yapılar normal olarak gözlemlendi. Operasyon sonrası ek sorunu olmayan hasta 2. günde taburcu edildi. Kistin patolojik incelemesi atipik proliferasyon gösteren borderline seröz tümör olarak raporlandı. Hasta jinekolojik onkoloji bölümüne danışıldı ve ikinci bir operasyon planlanarak laparoskopik sol oofektomi, sağ over wedge biyopsi, omentektomi ve batın yıkama sıvısı örnekleme yapıldı. Eksize edilen dokularda tümöral infiltrasyon saptanmadı ve hastaya rutin jinekolojik takip önerildi.

TARTIŞMA

Ovülasyon indüksiyonunda kullanılan ilaçların uzun dönem etkilerinin, özellikle kanser riskinde artışa neden olduğu son yayınlarda tartışılmaktadır. Bununla ilgili iki hipotez öne sürülmektedir. En çok kabul göreni, tekrarlayan ovülasyonların epitelyal over kanserine neden olmasıdır. Overyan epitele olan her bir minör travma kümülatif etkiyle malign transformasyona neden olmaktadır.⁵ Multiparite, emzirme ve oral kontraseptif kullanımının over kanserinde koruyucu etkisinin ovülasyonu baskılaması nedeniyle olduğu düşünülmekte ve bu teoriyi desteklemektedir.⁶

İkinci hipoteze göre, overden endojen olarak salgılanan veya ekzojen verilen gonadotropinler sekonder olarak östrojen konsantrasyonunda artışa yol açar ve direkt kanserojenik olabilir. Östrojenler, östrojen reseptörleri içeren hücrelerde proliferasyona neden olur. Östrojen replasman tedavisinin verildiği hastalarda over kanseri riskinde artış olduğu gösterilmiştir.⁷ Bu kadınlarda progesterin kullanımının over kanserinde azalmış risk sağlayacağı epidemiyolojik olarak kanıtlanmıştır. Over malignitelerinde progesteron reseptörlerinde azalma olduğu gösterilmiş ve progesteron ekspresyonunun over kanseri surveyinde düzelme ile ilişkili olabileceği savunulmuştur.⁸ Muhtemel mekanizma, progesteronun hücre proliferasyon inhibisyonu yapması ve apoptozisi indüklemesidir. Oligo-ovülasyonu olan infertil kadınlarda östrojen-progesteron oranındaki artış over kanseri insidansındaki artışı açıklayabilir.

Endometriyozisin over kanseri için risk faktörü olduğu ve özellikle PTEN/MMAC/TEP1 gibi tü-

mör supressör genlerinin somatik mutasyonu ve heterozigosite kaybının transformasyona yol açabileceği gösterilmiştir.^{9,10} Endometriyozis infertilitenin yaygın bir nedenidir, o yüzden bu grupta over karsinogenezisini açıklayacak başka bir muhtemel neden düşünülebilir. Bu olguda da 3. infertilite tedavisi başlamadan önce sağ overden endometriyoma içeriği aspire edilmiştir. Endometriyozisli olgularda uzun süre gonadotropin kullanımı karsinogenezi hızlandırıyor olabilir.

1982 ile 2006 yılları arasında infertilite tedavisi süresince veya sonrasında saptanmış borderline veya invaziv over tümörü olan 66 olgu yayınlanmıştır. Bunların 34'ü invaziv epitelyal over kanseri, 16'sı borderline over tümörü, 15'i granüloza hücreli tümör ve 1'i de malign teratomdur.¹¹ Çalışmalardan birinde, granüloza hücreli tümörler çıkarıldığında kadınların gebe kaldığı gösterilmiştir.¹² Bu da hastalarda infertilite tedavisi almadan önce zaten tümör olabileceğini vurgulamaktadır. Lais ve ark.nın yapmış olduğu bir çalışmada, infertilite tedavisi için yapılan mikrocerrahi ile overyan tümör sıklığında bir artış saptanmıştır.¹³

Subfertil popülasyonda gebelik oranları genel popülasyona göre daha düşüktür ve düşük parite over kanseri için önemli bir risk faktörüdür. Çalış-

maların çok sınırlı olması ve infertilite ilaçlarının spesifik tipleri için bilgi olmaması yorumlamayı zorlaştırmaktadır. Shushan ve ark.nın yapmış olduğu bir çalışmada klomifen sitratın tek başına kullanılmasının risk faktörü olmadığı ancak, hMG ile kombine kullanılması durumunda özellikle borderline tümörlerde artmış risk oluşturduğu gösterilmiştir.¹⁴ Ness ve ark.nın 2002'de, Parazzini ve ark.nın 1998'de ve Shushan ve ark.nın 1996'da yapmış oldukları üç çalışma da, infertilite için kullanılan ilaçların borderline over tümörleri için oluşturduğu riskin invaziv over tümörlerini oluşturduğu riskten daha fazla olduğunu göstermektedir.¹⁴⁻¹⁶

Over kanseri ile ilgili elde edilen veriler, infertilite tedavisinde kullanılan ilaçların özellikle borderline over tümörleri için risk faktörü olduğunu göstermektedir ancak bu da tam olarak kanıtlanmış değildir.¹¹ Ekzojen hormonlarla ovülasyon indüksiyonu yapılan olgularda, gebelik takibi boyunca adnekslerin daha dikkatli izlenmesi ve doğum şekli sezaryen ise operasyon sırasında bilateral overlerin iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca adneksiyal kitlesi olan hastalar değerlendirilirken geçmişte ovülasyon indüksiyonu tedavisi almış olmasının da önemli olabileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

- Zreik TG, Ayoub CM, Hannoun A, Karam CJ, Munkarah AR. Fertility drugs and risk of ovarian cancer: dispelling the myth. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20(3):313-19.
- Cusido M, Fabregas R, Barris SP, Escayola C, Bari PN. Ovulation induction treatment and risk of borderline ovarian tumors. *Gynecol Endocrinol* 2007;23(7):373-6.
- Whittemore AS, Haris R, Itnyre J. Collaborative Ovarian Cancer Group. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. *Am J Epidemiol* 1992;136(10):1184-203.
- Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994;331(12):771-6.
- Venn A, Watson L, Lumley J, Giles G, King C, Healy D. Breast and ovarian cancer incidence after infertility and in vitro fertilization. *Lancet* 1995;346(8981):995-1000.
- Köse MF, Turan T. [Borderline ovarian tumors]. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007;3(31):94-9.
- Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 2001;285(11):1460-5.
- Miller WR, Langdon SP. Steroid hormones and cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997;23(2):163-83.
- Dede M, Alanbay I. [Ovarian cancer; epidemiology and risk factors]. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007;3(31):10-6.
- Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004;364(9447):1789-99.
- Mahdavi A, Pejovic T, Nezhat F. Induction of ovulation and ovarian cancer: a critical review of the literature. *Fertil Steril* 2006;85(4):819-26.
- Willemsen W, Kruitwagen R, Bastiaans B, Hanselaar T, Rolland R. Ovarian stimulation and granulosa-cell tumour. *Lancet* 1993;341(8851):986-8.
- Lais CW, Williams TJ, Gaffey TA. Prevalence of ovarian cancer found at the time of infertility microsurgery. *Fertil Steril* 1988;49(3):551-3.
- Shushan A, Paltiel O, Iscovich J, Elchahal U, Peretz Y, Schenker JG. Human menopausal gonadotropin and risk of epithelial ovarian cancer. *Fertil Steril* 1996;65(1):13-8.
- Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case control studies. *Am J Epidemiol* 2002;155(3):217-24.
- Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Moroni S, Polatti A, Chiaffarino F, et al. Treatment for infertility and risk of ovarian tumors of borderline malignancy. *Gynecol Oncol* 1998;68(3):226-8.