

SİSTEMATİK DERLEME/SYSTEMATIC REVIEW

İNFERTİLİTE TEDAVİSİ VE JİNEKOLOJİK KANSER İLİŞKİSİ

Özen İNAM *

İlkay GÜNGÖR SATILMIŞ **

Alınış Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
16.07.2019	11.07.2020	30.09.2020

Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:

İnam Ö, Güngör Satılmış İ. İnfertilite tedavisi ve jinekolojik kanser ilişkisi. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi, 2020; 23(3): 452-461. DOI: 10.17049/ataunihem.589502

ÖZ

Amaç: İnfertilite oranı gerek Türkiye’de gerekse dünyada gün geçtikçe artmaktadır. Yapılan bu sistematik derleme ile de artan “infertilite tedavisi ile jinekolojik kanserler arasında ilişki” olup olmadığına dair son beş yıl içerisinde yapılmış olan kohort ve vaka-kontrol araştırmalarını incelemek amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma, 2014-2019 yılları arasında “infertilite tedavilerinin jinekolojik kanserler üzerindeki etkileri ile ilgili yapılmış olan” araştırmaların geriye dönük taranması ile yapılmıştır. Tarama yapılırken Türkçe veri tabanı için “infertilite tedavisi” ve “kanser”, yabancı veri tabanları için “infertility care”, “cancer” anahtar kelimeler kullanılmıştır. Bulunan makalelerin içlerinden jinekolojik olmayan kanserler ile yapılmış çalışmalar, araştırma olmayan derleme çalışmaları ve tez çalışmaları çıkarılmıştır. Araştırmada kohort çalışmaları ile vaka-kontrol çalışmaları alınacak şekilde kısıtlama yapılmıştır. On üç tane kaynak sistematik inceleme için ele alınmıştır. İçlerinden diğer çalışmalarla bütünlük göstermeyen iki çalışma ve tam metni bulunmayan bir çalışma elenmiş, 10 çalışmanın tam metinleri kaynak olarak alınmıştır.

Sonuç: İncelenen çalışmalar sonucunda; yardımcı üreme teknikleri (YÜT) tedavileri ile hormona bağımlı jinekolojik kanserlerde (meme, uterus, over kanserleri) hafif artışlar gözlenmiştir bununla beraber bu artışın infertilite durumu ile mi yoksa YÜT tedavileri ile mi ilişkili olduğu tam olarak netlik kazanmamıştır. Bu bağlamda elde edilen bulgular ışığında infertilite tedavisi gören kadınlarda; jinekolojik kanser riski konusunda daha ileri çalışmalar yapılmalı ve YÜT ile tedavi edilenlerin takibinin devam etmesi teşvik edilmelidir.

Anahtar kelimeler: İnfertilite; kadın; meme kanseri; over kanseri; uterus kanseri.

ABSTRACT

Relationship Between Infertility Treatment and Gynecological Cancer

Aim: Infertility rate in both Turkey and the world has increased day by day. With this systematic review, it was aimed to examine the cohort and case-control studies conducted in the last five years regarding whether there is a relationship between infertility treatment and gynecological cancers.

Method: The study was carried out by retrospective screening of the researches which were done about the effects of infertility treatments on gynecological cancers between 2014-2019. During the screening, the words "infertility treatment" and "cancer" were used for the Turkish database. Keywords "infertility care" and "cancer" were used for foreign databases. Articles made with non-gynecological cancers, reviews and thesis studies were removed. In the study, cohort studies and case-control studies were taken. Thirteen sources were handled for systematic review. Two studies that did not complement with other studies and one study without full text were excluded, and the full texts of ten studies were taken as the source.

Conclusion: The effects of such infertility treatments on gynecological cancers have been investigated in many studies. Although many studies have observed slight increases in hormone-dependent gynecological cancers, it is not clear whether this increase is due to infertility or ART treatments. As a result of the findings, in women receiving infertility treatment; more studies on the risk of gynecological cancer should be done. Follow-up of women treated with ART should be encouraged.

Keywords: Infertility; female; breast cancer; ovary cancer; cancer of uterus.

* **Sorumlu Yazar:** İstanbul Maltepe Üniversitesi, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, İlk ve Acil Yardım Programı, (Öğr. Gör.), Orcid ID: 0000-0002-6463-2432, e-posta: ozeninam@maltepe.edu.tr

** İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği AD, (Doç. Dr.), Orcid ID: 0000-0002-9446-6148, e-posta: ilkaygungor1979@yahoo.com

GİRİŞ

İnfertilite; en az bir yıllık korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebeliğin oluşmaması olarak tanımlanır. Tüm dünyada her yedi çiftten biri fertilité sorunu yaşamaktadır. İnfertilitenin değerlendirilmesi ve tedavisinde önemli gelişmeler yaşanmıştır. Bunun üç sebebi vardır. Birincisi; İn Vitro Fertilizasyon (IVF) ve diğer yardımcı üreme teknolojilerinin (YÜT) kullanılmaya başlanması, ikincisi; toplumun demografik özelliklerinin değişmesi ve daha fazla sayıda kadının biyolojik olarak daha az üreme yeteneğine sahip oldukları ileri yaşlarda gebe kalmaya karar vermesidir. Üçüncüsü ise; YÜT'deki gelişmeler ve üreme yeteneğinde yaşa bağlı azalma ile ilgili endişelerin bir araya gelerek basının ilgisini ve toplumun infertilite ve modern tedavilerle ilgili farkındalığının artmasıdır. Böylece, günümüzde infertil çiftler tıbbi destek almaya ve tedavi aramaya daha eğilimli hale gelmişlerdir.

Günümüzde infertilite tedavisindeki artış ile beraber yardımcı üreme teknikleri (YÜT) de hızla artmakta ve gelişmektedir. Artan infertilite tedavisi beraberinde tedavi amaçlı kullanılan ilaçların da yan etkilerini ya da ileriye dönük etkilerini sorgulamayı gündeme getirmiştir. Kadınlarda daha fazla oosit elde etmek için uygulanan medikal tedaviler (ovulasyon indüksiyonu) hormon içerikli tedaviler olup, uzun süredir kanserle olan ilişkisi tartışılmaktadır. Ovulasyon indüksiyonu için en sık kullanılan yöntemler ise; klomifen sitrat ile gonadotropin türevi ilaçlardır.

1960'lı yıllardan beri infertilite tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkileri konusunda birtakım endişeler yaşandığı bilinmektedir. Özellikle son yirmi yıllık süreçte yapılan araştırmalarda infertilite tedavisi uygulanması ile kanser gelişimi arasında ilişki olduğu vurgulanmaktadır. Yapılan araştırmaların infertilite tedavisinin jinekolojik kanser gelişimini arttırdığına dair yeterli kanıt sunmamasına rağmen pek çok çalışmada risk düzeyi artışından bahsedilmektedir (1-4).

Yapılan bazı araştırmalar, infertilite tedavisinde ilaç tedavisi gerektiren üreme sorunlarının jinekolojik kanserler ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (2-5). Otuz yıllık izlemi içeren kohort araştırmasına göre; infertilite tedavisi gören kadınlarda en sık rastlanan kanser çeşitlerinin; endometrium, over ve meme kanseri olduğu ifade edilmektedir (5). Başka bir araştırmada ise meme, endometrium ve over

kanseri ile IVF tedavisi arasında ilişki saptanmadığı belirtilmektedir (5).

Çocuk sahibi olmak isterken, henüz kanıtlanmamış olmasına rağmen infertilite tedavisinin olası riskleri arasında yer alan jinekolojik kanserler konusunda kadınlara ve eşlerine yeterli bilgi verilmemesi, önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Dolayısıyla infertilite tedavisi ile kadınlarda meme, over, endometrium ve uterus kanserleri arasında ilişki var mıdır?" araştırma sorusundan yola çıkılarak yapılan bu sistematik derlemenin amacı; literatürde yapılmış olan güncel kohort ve vaka-kontrol araştırma sonuçlarını infertilite tedavisi ve jinekolojik kanserler arasındaki ilişki açısından değerlendirmektir.

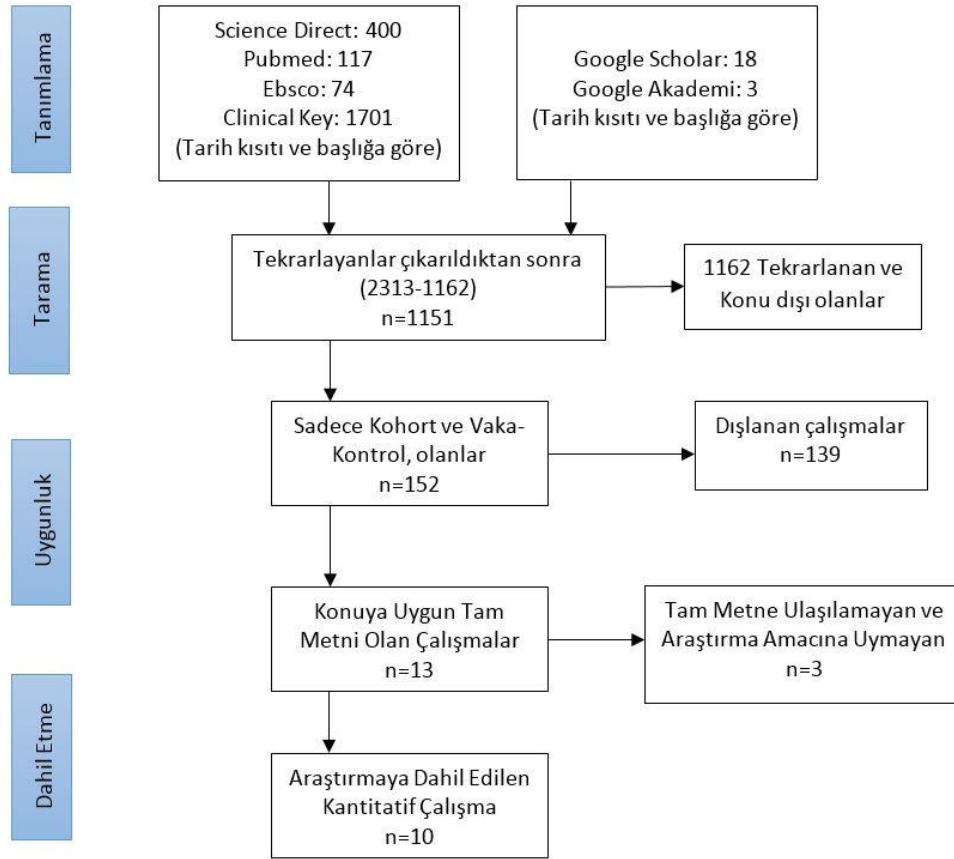
GEREÇ VE YÖNTEM

Literatür taraması, 1 Mart-10 Nisan 2019 tarihleri arasında arama motorlarında; Cochrane, Science Direct, Pubmed, Clinacal Key, EBSCO host ve Google Scholar veri tabanları taranarak yapılmıştır. Tarama yapılırken Türkçe veri tabanı için "infertilite tedavisi" ve "kanser", yabancı veri tabanları için "infertility care", "cancer" anahtar kelimeler kullanılarak 2014-2019 yılları arasında konu ile ilgili yayınlar geriye dönük olarak arama gerçekleştirilmiştir. Aranacak kelime seçiminde; araştırmaların başlıklarının kanser türünü belirtmeden yazılmış olabileceği ve aynı şekilde infertilite tedavisinin özelliğinin de belirtilmemiş olabileceği varsayımı ile öncelikle genel, olabilecek kelimeler kullanılmıştır. Yıl aralığına ise güncelliğini yitirmemiş tedavi yöntemleri olması düşünülerek karar verilmiştir. Tarama yapılırken öncelikle konuyla ilgili tüm çalışmalara ulaşılmak istenmiştir. Bununla beraber ulaşılan çalışmaların çok sayıda ve bazılarının konudan bağımsız olması nedeniyle tekrar spesifik araştırmalara gidilmiştir. Kanser başlığı altında; jinekolojik kanserler olarak yeniden tarama yapılmıştır. İkinci araştırmacının onay ve değerlendirmesi ile son dışlama kriterleri belirlenmiştir. Ardından sadece kohort çalışmalar ile vaka-kontrol çalışmaları olacak şekilde arama kısıtlanmıştır. Derleme makaleleri ile tez çalışmaları çalışmaya alınmamıştır. Farklı arama motorlarındaki literatür taramasında karşılaşılan aynı araştırma çalışmaları ilk bulunan arama motorundan elde edilmiş ve ikinci aramada dışlanmıştır. Elektronik arama motoru ile bulunan tüm yazıların başlık ve özetleri gözden geçirilmiş, konuyla ilişkili olacaklar tespit edilerek tam metni olmayan çalışmaların tam metinlerine ulaşılmıştır (Bir çalışmanın tam metnine ulaşamadığı için elenmiştir).

Çalışmanın amacına ve dahil olma kriterlerine uymayan iki çalışma tekrar gözden geçirilerek elenmiştir.

Tüm bu değerlendirmelerin sonunda konuya ilişkin ulaşılan 2313 çalışmadan tekrarlı olan ve çalışma konusu ile ilişkisi bulunmayan çalışmalar elenmiş ve 1151 çalışma kalmıştır. İnceleme dışında tutulma kriterleri dikkate alınca (çalışma başlıkları incelendiğinde jinekolojik kanser türlerini ele alanlar dahil edilmiştir) çalışma başlıkları 152 kaynak alınmış ve bunlar

içerisinden sadece kohort ve vaka-kontrol çalışması olan 13 tane kaynak sistematik inceleme için ele alınmıştır. İçlerinden diğer çalışmalarla bütünlük göstermeyen 2 çalışma ve tam metni bulunmayan 1 çalışma elenmiş, 10 çalışmanın tam metinleri kaynak olarak alınmıştır. Seçilen makalelerin her biri infertilite tedavisi alan kadınlarda; tedavilerin jinekolojik kanser ile ilişkisini inceleyen araştırmaları kapsamaktadır. Şekil 1'de sistematik derleme akış şeması (PRISMA) gösterilmiştir.



Şekil 1. Çalışmaların Seçimi ve Dahil Edilme Süreci (6)

Çalışma kapsamına alınacak makalelerin seçiminde aşağıdaki kriterler dikkate alınmıştır;

- İnfertilite tedavisini ve jinekolojik kanser ile ilişkisini inceleyen çalışma olması,
- Kohort veya vaka-kontrol araştırması olması
- Yayın dilinin Türkçe ya da İngilizce olması,
- Son beş yıl (2014-2019) içerisinde yayınlanan araştırma olması,

BULGULAR VE TARTIŞMA

Çalışmada infertilite tedavileri ve jinekolojik kanserler ile ilişkili olarak yapılmış on tane araştırma değerlendirilmiştir. Araştırmaların bir kısmı infertilite tedavisi ile kadınlarda gelişen genel kanser (3 çalışma) olgularını

- Tam metnine ulaşılabilen, derleme ya da meta-analiz olmayan çalışma olması.

Verilerin özetlenmesi için standart bir veri özetleme tablosu kullanılarak veriler buna göre değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilmesi planlanan çalışmalar, veri özetleme formuna göre başlık, amaç, yöntem, bulgu ve sonuç olarak özetlenmiştir.

değerlendirirken, bir kısmı jinekolojik kanserleri (2 çalışma), bir kısmı ise yalnızca over kanseri (1 çalışma) ya da meme kanseri (4 çalışma) ilişkilerini incelemiştir. Bu çalışma ile de jinekolojik kanserler gruplara ayrılarak

araştırmalar değerlendirilmiştir. Değerlendirilen alt gruplar; İnfertilite tedavisi ve meme kanseri ilişkisi, infertilite tedavisi ve uterus kanseri-endometriyum kanseri ile infertilite tedavisi ve over kanseri şeklinde ayrılmıştır. Yöntem ve sonuçlar Tablo 1’de özetlenmiştir.

İnfertilite tedavisi ve meme kanseri ilişkisine yönelik 6 çalışmada meme kanserinin arttığı görülmüştür. Bu 6 çalışmanın sonuçları şöyledir:

- İnsutu meme kanseri riskinde artış mevcuttur (2).

- Altı aydan uzun infertilite ilacı kullanımı kanser artışı ile ilişkili bulundu, vaka grubundaki insan menopozal gonadotropin (hMG) tedavisi öyküsü, kontrollere kıyasla artan meme kanseri riski ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermiştir (7).

- Nullipar kadınlar arasında klomifen sitrata maruz kalanlarda meme kanseri riski artmıştır (8).

- YÜT’e maruz kalan kadınlarda meme kanseri riski daha yüksek bulunmuştur (9).

- Meme kanseri riski çoğul gebe kalan annelerde tekil annelerinkinden 1,44 kat daha yüksektir (10).

- Nonovuluar nedenlerle infertil olan kadınlarda yüksek doz klomifen sitrat kullanımında meme kanseri riski artmaktadır (3). İnfertilite tedavisi ile over kanseri ilişkisinin incelendiği 6 çalışmanın 5’inde çeşitli derecelerde risk artışı saptanmıştır. Bir çalışma invazif epitelyal over kanserini incelemiş ve ilişki tespit etmemiştir, sonuçlar ise şöyledir:

- İnfertilite tedavileri uzun vadeli over kanseri için önemli bir risk oluşturur (11).

- Hem invazif, hem borderline over kanserinde anlamlı bir artış vardır (2).

- Klomifen sitrat ile over kanseri için nullipar kadınlarda risk atmış, Tüm YÜT’lü kadınlarda da borderline over tümörleri riski artmıştır (8).

- YÜT tedavisi almış doğum yapmış kadınlar ile nulliparlar arasında over kanseri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (12).

- Over kanseri için istatistiksel olarak anlamlı olmayan diğer jinekolojik kanserlere göre daha yüksek bir risk mevcuttur (13).

- Doğurganlık tedavileri, tedavi türüne bakılmaksızın (klomifen sitrat/ gonadotropin) invazif epitelyal over kanseri riski ile ilişkili değildir (14).

İnfertilite tedavisi ile uterus kanseri ilişkisinin incelendiği 3 çalışmanın 2’sinde anlamlı risk

artışı görülürken, corpus uteri kanserine bakılan bir çalışmada risk saptanmamıştır:

- Corpus uteri kanseri artış riski anlamlı bulunmamıştır (2).

- İnfertilite tedavileri uzun vadede uterus kanseri için önemli bir risk oluşturur (11).

- Nullipar kadınlarda klomifen sitrat maruziyeti için yüksek endometrial kanser riski gözlenmiştir, klomifen sitrat maruz kalan doğum yapmış kadınlarda daha az yükselmiştir (8).

Çalışmalardan elde edilen bulgular ve sonuçlar aşağıdaki gibi; Tablo 1’de özetlenmiştir. Yardımcı üreme teknolojilerinden (YÜT) yararlanan kadın sayısındaki artışa rağmen, tüp bebek tedavisinde kullanılan yöntem ve ilaçların kanser riski üzerindeki etkileri hala çözülememiştir. Bu çalışmada incelenen araştırmaların ise bazıları jinekolojik kanserler ile YÜT ya da ovulasyon indüksiyon tedavileri arasında anlamlı ilişki tespit ederken bazılarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bunun nedeni olarak incelenen vaka sayısı, süre ve uygulanan tedavinin yoğunluğu ya da süresi ile ilişkili olarak değişiklik göstermesinden kaynaklandığı söylenebilir.

Özellikle tüp bebek tedavilerinin arttığı, son 20-30 senelik süreçte yapılan araştırmalarda İnfertilite tedavisi uygulanması ile kanser gelişimi arasında ilişki olduğu vurgulanmaktadır (1,15). Bunun nedeni olarak infertilite tedavisinde sıklıkla kullanılan klomifen sitrat nonsteroidal östrojen antagonistidir. Bu ilaç östrojen blokaçı yaparken, FSH artışı ve over stimülasyonu sağlar. Kullanılan diğer ilaçlar gonadotropin ve progesterondur. İnfertilite tedavisinde kullanılan bu ilaçlar ovulasyonu artırırken bazen overlerde çeşitli komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bunlar overlerin aşırı uyarılması sendromu (OHSS), erken over uyarılması (prematür LH piki) olarak sayılabilir. Overler üzerindeki direk etkisi nedeniyle over kanseri açısından da değerlendirilebilir. Yine bu ilaçların etkisi ile östrojen seviyesinin aşırı artışı nedeni endometriyum hasarı, yüksek progesteron seviyesi nedeniyle aşırı folikül uyarımı etkileri olmaktadır. Ayrıca uzun süreli ve dengesiz kullanımı sonucunda endometriyum aşırı östrojene maruz kalması söz konusu olabilmektedir (16). Bu nedenle hormona duyarlı kanserlerin başında gelen endometriyum kanseri ile olan ilişkisi de değerlendirilmelidir.

Tablo 1. İnfertilite Tedavisi Jinekolojik Kanseri İlişkisi Çalışma Sonuçları

<i>İnfertilite Tedavisi Meme Kanseri İlişkisi</i>							
<i>ÇALIŞMANIN YAZARI -YILI</i>	<i>ÖRNEKLEM SAYISI</i> <i>ÖRNEKLEM YAŞI</i>	<i>TAKİP SÜRESİ</i>	<i>ÇALIŞMA TİPİ</i>	<i>ORANLAR</i> <i>HR\OR\SIR</i>	<i>P DEĞERİ</i>	<i>TEDAVİ ŞEKLİ</i>	<i>SONUÇ</i>
Williams C, Michael E, Anthony JS, Beverley B, Melanie CD, Jacobs L, et al., 2018	2.2 milyon (255786 Kadın) Ortama Yaş: 34.5	8,8 Yıl 1991-2010	Kohort B. Kırallık	SIR: 0.96 İnvazif Ca (Kanser) SIR: 1.15 İn-Situ CA (Standardised incidence ratios)	0.03 (in-situ Ca tedavi sayısı ilişkisi)	Gonadotropin enjeksiyonları, over stimülasyonu (nadir klomifen sitrat) ve HCG	Genel olarak meme kanseri riskinde veya invaziv meme kanseri önemli bir artış tespit edilmedi. İnsutu meme kanseri riskinde artış mevcut.
Taheripana R, Balash F, Anbiaee R, Mahmoodi M, Sene AA., 2017	928 vaka, 928 kontrol Vaka Grubu: 25-81 Yaş Arası- Kontrol: 19- 86 Yaş Aralığı	2011-2013	Vaka-Kontrol İran	OR, 1.28 (Ovülayon İndüksiyonu) OR, 2,1 (>6 ay kullanım) OR, 2.25(hMG kullanımı)	>0,5 (ovulasyon indüksiyonu) 0,02 (>6 ay kullanım) 0,03 (hMG kullanımı)	hCG and klomifen sitrat, hMG, Letrozole	Ovulasyon indüksiyon ilaçlarının kullanımı artan meme kanseri riski ile ilişkili bulunmadı, 6 aydan uzun fertilitte ilacı kullanımı kanser artışı ile ilişkili bulundu. Vaka grubundaki insan menopozal gonadotropin (hMG) tedavisi öyküsü, kontrollere kıyasla artan meme kanseri riski ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermiştir.
Storeng R, Reigstad MM, Myklebust TÅ, Oldereid NB, Omland K, Robsahm TE, et al., 2016	1,353,724 (1960-1996 yılları arasında Norveç'te doğan, 18 Yaş üstü tüm kadınlar (YÜT Tedavisi gören nullipar kadın yaş ortalaması:27)	10 Yıl 2004-2014	Kohort Norveç	HR: 2.19 (Nullipar) HR: 1.26 (Doğum yapmış)	P:0.02 (Parous)	Klomifen k	Meme kanseri için nullipar kadınlar arasında klomifen sitrata maruz kalanlarda meme kanseri riski artmıştır.
Reigstad MM, Larsen IK, Myklebust A, Robsahm TE, Olderei NB, Omland AK, et al., 2015	812,986 (1952-2010 Meme Kanseri olan tüm kadınlar:8.037) YÜT tedavi görenlerin ortalama yaşı; 32,5 (18.6–49.9)	27 Yıl 1984-2010	Kohort Norveç	HR: 1.20 (YUT) HR: 1.30 (IVF) HR: 1.35	-	hMG, az miktarda klomifen sitrat 90lı yıllarda FSH	YÜT'e maruz kalan kadınlarda meme kanseri riski daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 1. Devamı İnfertilite Tedavisi Jinekolojik Kanser İlişkisi Çalışma Sonuçları

Krul I. M, Groeneveld E, Spaan M, Wan den AV, Dusehout B. Mooji T M, et al. 2015	12.589 YÜT kaydı olan tüm doğurgan kadınlar (Meme kanseri teşhisi alanların yaş ortalaması:46,1)	12 Yıl 1983-1995	Kohort Hollanda	HR: 1.86 (Transfer edilen tüm embriyolardan çoğul gebelikle doğum yapan)	<0.001	IVF tedavisi	Meme kanseri riski çoğul gebe kalan annelerde tekil annelerinkinden 1,44 kat daha yüksektir. IVF ile çoğul gebeliklerde VEGF (vascular endothelial growth factor) düzeyi artar. Bir kadının tüm transfer edilen embriyoları implante etme potansiyeli meme kanseri riski ile ilişkili olabilir.
Orgéas CC, Sanner K, Hall P, Conner P, Holte J, Nilsson SJ, et al., 2009	1135 1961-1976 Doğurgan dönemde YÜT tedavisi almış tüm kadınlar (Tedaviye başlama yaş ortalaması: 27)	15 Yıl	Prospektif Kohort İsviçre	SIR: 1,9 (Yüksek Doz CC) SIR: 3.0 (Nonovulator kadınlarda)	-	Klomifen sitrat veya gonadotropin	Yüksek dozlu klomifen sitrat kullanıcıları neredeyse 2 kat artmış, nonovulatuvar faktörler nedeniyle başvuran kadınlarda 3 kat artmış risk vardır. Her iki infertilite tedavisi meme kanseri riskini arttırmıyor. Ancak Nonovulatuvar nedenlerle infertil olan kadınlarda yüksek doz klomifen sitrat kullanınca meme kanseri riski artmaktadır.
<i>İnfertilite Tedavisi Over Kanseri İlişkisi</i>							
Williams C, Michael E, Anthony JS, Beverley B, Melanie CD, Jacobs L, et al., 2018	2.2 million (255 786 Kadın) Ortama Yaş: 34,5	8,8 Yıl 1991-2010	Kohort B. Kırallık	SIR 1.39 (Standardised incidence ratios)	0.03	Gonadotrofin enjeksiyonları, over stimülasyonu (nadir klomifen sitrat) ve HCG	Hem invazif (SIR:1.40) hem borderline over CA'da (SIR:1.36) artış var
Kessous R, Davidson K, Meirovitz M, Sergienko R, Sheiner E., 2016	106.031 YÜT Tedavisi Alanların Ortama Yaşı: 30,4	25 Yıl 1988-2013	Retrospek. Kohort-İsrail	HR: 3.9	0.022	Ovülasyon indüksiyonu (OI) ve IVF'e maruz kalan kadınlar	İnfertilite tedavileri uzun vadeli over kanseri için önemli bir risk oluşturur.
Perri T, Lifshitz D, Sadetzki S, Oberman B, Meirow D, Ben-Baruch G, et al., 2015	1.073 BRCA mutasyon taşıyıcısı Ortalama Yaş: 49,9 (20-93)	8 Yıl 1995-2013	Retrospek. Kohort İsrail	OR: 0.87 (klomifen sitrat) OR: 0.59 (Gonadotropin) OR: 1.08 IVF	>0.05	Klomifen sitrat, gonadotropin içeren infertilite tedavisi, in vitro fertilizasyon (IVF) ve infertilite için tedavi edilmemiş grup.	Doğurganlık tedavileri, tedavi türüne bakılmaksızın (Klomifen sitrat, gonadotropin) IEOC/ İnvazif epitelyal over CA riski ile ilişkili değildir.

Tablo 1. Devamı İnfertilite Tedavisi Jinekolojik Kansere İlişkisi Çalışma Sonuçları

Reigstad MM, Storeng R, Myklebust TA, Oldereid NB, Omland AK, et al, 2016	1,353,724 (1960-1996) yılları arasında Norveç'te doğan 18 Yaş üstü tüm kadınlar (YÜT Tedavisi gören nullipar kadın yaş ortalaması:27)	10 Yıl 2004-2014	Kohort Norveç	HR: 2.49; ve (CC ile Nullipar) HR: 1.37; (CC ile Doğum Yapmış) HR: 1.95 YUT genel	.04	Klomifen sitrat YÜT tedavileri	Klomifen sitrat ile over kanseri için nullipar kadınlarda risk artmış , doğum yapmış kadınlarda artmamıştır. Tüm YÜT'lü kadınlarda borderline over tümörleri riski artmıştır. (Doğum yapmamış ile doğum yapmış kadınlar arasında önemli bir fark olmadığını göstermiştir.)
Reigstad MM, Larsen IK, Myklebust A, Robsahm TE, Olderei NB, Omland AK, et al., 2015	812 986 YÜT tedavi görenlerin ortalama yaşı; 32,5 (18.6–49.9)	27 Yıl 1984-2010	Kohort Norveç	HR: 2.00 (Takip sonunda sadece bir çocuğu olan) HR: 1.80 (Nullipar)	-	-	İstatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.
Luke B, Brown MB, Spector GL, Stacey AM, Leach RE, Williams M, et al., 2015	113.226 Yaş Ortalaması: 35,3	6 Yıl 2004-2009	Kohort Amerika	SIR 0.78	.31	Kümülatif doz FSH Klomifen sitrat	Over kanseri için istatistiksel olarak anlamlı olmayan diğer jinekolojik kanserlere göre daha yüksek bir risk mevcuttur.
İnfertilite Tedavisi Endometrium-Uterus Kanseri İlişkisi							
Williams C, Michael E, Anthony JS, Beverley B, Melanie CD, Jacobs L, et al., 2018	2.2 million (255 786 Kadın) Ortama Yaş: 34.5	8,8 Yıl 1991-2010	Kohort B. Kırallık	SIR:1.12 (Standardised incidence ratios)	0.12	Gonadotropin enjeksiyonları, over stimülasyonu (nadir klomifen sitrat) YÜT ve HCG	Anlamlı artmış korpus uteri kanseri riski yoktur.
Kessous R, Davidson K, Meirovitz M, Sergienko R, Sheiner E., 2016	106.031 Ortalama Yaş; 30.4	25 Yıl 1988-2013	Retrospektif kohort İsrail	SIR: 4.6	0.011	Ovülasyon indüksiyonu (OI) ve IVF'e maruz kalan kadınlar	İnfertilite tedavileri uzun vadeli uterus kanseri için önemli bir risk oluşturur.
Reigstad MM, Storeng R, Myklebust TA, Oldereid NB, Omland AK, et al, 2016	1,353,724 (1960-1996 yılları arasında Norveç'te doğan, 18 Yaş üstü tüm kadınlar (YÜT Tedavisi gören nullipar kadın yaş ortalaması:27)	10 Yıl 2004-2014	Kohort Norveç	HR: 4.59 (Nullipar) HR: 1.26 (doğum yapmış) HR:4.68 (>6 sklustan parous)	0,04 0,011	Klomifen sitrat	Nullipar kadınlarda klomifen sitrat maruziyeti için yüksek endometrial kanser riski gözlemlendi CC'ye maruz kalan doğum yapmış kadınlarda daha az yükselmiştir.

Yapılan araştırmaların infertilite tedavisinin jinekolojik kanser gelişimini arttırdığına dair yeterli kanıt sunmamasına rağmen birçok çalışmada risk düzeyinin arttığı belirtilmektedir. Yapılan bazı araştırmalar, in vitro fertilizasyon (IVF) işleminin gibi ilaç tedavisi gerektiren fertilité sorunlarının jinekolojik kanserler ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (17). İncelediğimiz çalışmalardan birinde de yine “IVF tedavisi öyküsü olan hastalarda, ovulasyon indüksiyonu (OI) sonrası hastalara ve infertilite tedavisi öyküsü olmayan hastalara kıyasla, over ve uterus kanseri teşhisi riski önemli derecede artmıştır” sonucuna varıldığı görülmektedir (11).

Otuz yıllık izlemi içeren kohort çalışmasında; infertilite tedavisi gören kadınlarda en sık rastlanan kanser çeşitlerinin; endometrium, over ve meme kanseri olduğu ifade edilmektedir (5). Yine incelemiş olduğumuz bir kohort çalışması da bu yönde olup; “Klomifen sitrat kullanımının over ve endometrial kanser riskinin artması ile ilişkili olduğunu göstermiştir. YÜT’lü kadınlarda borderline over tümörleri riski artmıştır” şeklinde bir sonuca ulaşılmıştır (8). İncelemiş olduğumuz bir diğer çalışmada genel olarak kanserler araştırılmış olup, infertilite tedavilerinin uzun vadede over kanseri için önemli bir risk oluşturduğu bulunmuştur (11).

Başka bir araştırmada ise meme, endometrium ve over kanseri ile IVF tedavisi arasında ilişki saptanmadığı belirtilmektedir (18). İncelemiş olduğumuz bir çalışmada yine bu yönde bir sonuç vermiştir ve risk artışlarını istatistiksel olarak anlamlı bulmamıştır (9). Bununla beraber takip sürelerinin kısa olmasının buna neden olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca çalışmada; kansere yakalanma oranında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamakla beraber, YÜT tedavisi görenlerde kansere yakalanma yaşının daha düşük olduğu da tespit edilmiştir. “Takip süresi, özellikle YÜT tedavisi alan kadınlar için nispeten kısa olmuştur. Bununla beraber kohort hastaları nispeten genç olduğundan, özellikle uterus kanseri gibi bazı nadir kanser formları az sayıda tespit edildi. Farklı infertilite nedenlerine göre risk değerlendirmeleri yapılamadı. En az bir kanser teşhisi konanların arasında, genel kanser teşhisi yaşı, YÜT kadınları ile karşılaştırıldığında YÜT kadınları için biraz daha düşüktü” şeklinde sonuca varılmıştır.

İncelen çalışmalardan bir tanesi meme kanseri için “her infertilite tedavisi meme kanseri riskini artırmamaktadır, ancak nonovuluar nedenlerle infertil olan kadınlarda yüksek doz

klomifen sitrat kullanınca meme kanseri riski artmaktadır” şeklinde ilave bir sonuca varırken (3), bir diğer çalışmada “infertilite ile ovulasyon indüksiyon ilaçları arasında meme kanseri riski ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını ancak altı aydan beri infertilite ilaçları kullanan hastalarda meme kanseri riskindeki önemli artışlar olduğunu” belirtmiştir (7).

Çalışmalar ışığında; infertilite tedavisi ile jinekolojik kanserler özellikle meme ve over kanseri risk artışı sıklıkla karşımıza çıkabilmektedir. Bu artış bazı çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunurken bazılarında ise anlamsız olarak bulunmuştur. Bu farklılıklar içinse; alınan tedavi şekli, tedaviye maruziyet oranı ve çalışmanın kaç yıllık süreyi kapsadığı gibi çeşitli etkenlerin rol oynadığı belirtilmektedir. Ayrıca infertilite tedavisi sonrasında; gebelik yaşanıp yaşanmamasının kanserler ile olan ilişkisi açısından önemli bir faktör olabileceğinden de söz edilmektedir. Yapılan bir çalışmanın sonunda; YÜT tedavisi gören kadınlarda artan risk bulguları mevcut olup, bu popülasyonun yaş aralıklarına göre artan kanser türleri, açısından düzenli olarak değerlendirilmesi önerilmiştir (12,19,20). Başka bir çalışmanın sonucunda da “yardımcı üreme yapılan kadınlarda tedaviden sonra genel popülasyona göre daha sık ultrason taraması yapılabilir” önerisinde bulunulmuştur (2).

Yapılan çalışmanın sınırlılıkları açısından süre son beş yıl olarak kısıtlanmıştır, kullanılan yardımcı üreme tekniği ile tedavi gören hastaların tedavi şekillerinin güncel olması adına süre uzun aralıklı alınmamıştır. YÜT tedavisi gören kadınlarda jinekolojik kanserlere ilişkin yapılmış olan çalışmalardan geniş örneklem grubu ve uzun süreli çalışmalar olması adına kohort ve vaka-kontrollü çalışmalar derlemeye dahil edilmiştir, bu durumda alınan çalışma sayısı kısıtlı kalmıştır. Ayrıca konuya ilişkin kriterleri karşılayan kısıtlı sayıda araştırma bulunması nedeniyle, araştırmaların alınması esnasında kalite değerlendirmesine yönelik ayırtırmaya gidilmemiştir. Araştırmalarda kullanılan tedavi protokollerinin ülkelere hatta hastalara göre doz, kullanım süresi gibi farklılıklar göstermesi de araştırmanın bir diğer sınırlılığıdır. Bu nedenle sonuçlar genellenmemelidir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

İnfertilitesi olan kadınlar için, meme, over ve uterus kanseri oranları artmaktadır ancak bu durumun etyolojisi henüz net olarak belli değildir. İnfertilite tedavisi bir etken olabilirken ayrıca infertil kadınlardaki çeşitli hormonal ya da

anatomik sorunlar da (endometriozis, PCOS gibi) kanser riskinde artışa neden olabilmektedir. Bu nedenle yardımcı üreme tedavisi alacak kadınlar bilgilendirilmeli kontrollerini ihmal etmemeleri konusunda uyarılmalıdır.

Bu çalışmada elde edilen bulgular ışığında infertilite tedavisi gören kadınlarda; jinekolojik kanser riski konusunda daha ileri çalışmalar yapılmalı ve YÜT ile tedavi edilenlerin takibinin devam etmesi teşvik edilmelidir. Bazı kanserlerin yaşla ilişkili olduğu da düşünülürse kontrollerin sürekliliği önemlidir. Özellikle hormona duyarlı kanser türlerinin ise takibi daha fazla önem taşımaktadır. İnfertilite tedavisi sonucu çoğul

gebelikler ve YÜT'den sonra nullipar kalan kadınların riski özel olarak değerlendirilmeye devam edilebilir. Bahsi geçen tüm araştırmalar ve bilimsel yayınlardan da anlaşılacağı üzere infertilite tedavisinin jinekolojik kanserler ile olan ilişkisi adına daha fazla ve uzun dönemli çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Yazar Katkısı: Çalışma fikrinin oluşturulması: Ö.İ., İ.S.G., Sistematik derleme yönteminin planlanması: Ö.İ., İ.S.G., Literatür tarama ve yorumlama: Ö.İ., Makale yazımı: Ö.İ., Revizyon ve değerlendirilmesi: İ.S.G., Kaynaklar: Ö.İ.

KAYNAKLAR

1. Brinton L. Long-term effects of ovulationstimulating drugs on cancer risk. *Reproductive BioMedicine Online* 2007;15(1):38-44.
2. Williams CL, Jones ME, Swerdlow AJ, Botting BJ, Davies MC, Jacobs I, et al. Risks of ovarian, breast, and corpus uteri cancer in women treated with assisted reproductive technology in Great Britain, 1991-2010: data linkage study including 2.2 million person years of observation. *British Medical Journal* 2018;362:k2644.
3. Orgeas CC, Sanner K, Hall P, Conner P, Holte J, Nilsson SJ, et al. Breast cancer incidence after hormonal infertility treatment in Sweden: a cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2009;200(1):72.e1-72.e7.
4. Cetin I, Cozzi V, Antonazzo P. Infertility as a Cancer Risk Factor – A Review. *Placenta* 2008;29(2):169-77.
5. Liat GL, Jaron R, Liraz O, Tzvia B, Shlomo M, Bruno L. Are infertility treatments a potential risk factor for cancer development? Perspective of 30 years of follow-up. *Gynecological Endocrinology* 2012;28(10):809-14.
6. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of Clinical Epidemiology* 2009;62(10):e1-e34.
7. Taheripanah R, Balash F, Anbiaee R, Mahmoodi M, Sene AA. Breast Cancer and Ovulation Induction Treatments. *Clinical Breast Cancer* 2018;18(5):395-9.
8. Reigstad MM, Storeng R, Myklebust TA, Oldereid NB, Omland AK, et al. Cancer risk in women treated with fertility drugs according to parity status—a registry-based cohort study. *American Association for Cancer Research* 2016;26(6):953-62.
9. Reigstad MM, Larsen IK, Myklebust TA, Robsahm TE, Oldereid NB, Omland AK, et al. Risk of breast cancer following fertility treatment—A registry based cohort study of parous women in Norway. *International Journal of Cancer* 2015;136(5):1140-8.
10. Krul IM, Groeneveld E, Spaan M, van den Belt-Dusebout AW, Mooij TM, Hauptmann M, et al. Increased breast cancer risk in in vitro fertilisation treated women with a multiple pregnancy: A new hypothesis based on historical in vitro fertilisation treatment data. *European Journal of Cancer* 2015;51(1):112-20.
11. Kessous R, Davidson E, Meirovitz M, Sergienko R, Sheiner E. The risk of female malignancies after fertility treatments: a cohort study with 25-year follow-up. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2016;142(1):287-93.
12. Reigstad MM, Larsen IK, Myklebust TA, Robsahm TE, Oldereid NB, Omland AK, et al. Cancer risk among parous women following assisted reproductive technology. *Human Reproduction* 2015;30(8):1952-63.
13. Luke B, Brown MB, Spector LG, Missmer SA, Leach RE, Williams M, et al. Cancer in women after assisted reproductive technology. *Fertility and Sterility* 2015;104(5):1218-26.
14. Perri T, Lifshitz D, Sadetzki S, Oberman B, Meirrow D, Ben-Baruch GB, et al. Fertility treatments and invasive epithelial ovarian cancer risk in Jewish Israeli BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Fertility and Sterility* 2015;103(5):1305-12.
15. Meirrow D, Schenker JG. The link between female infertility and cancer: epidemiology and possible aetiologies. *Human Reproduction Update* 1996;2(1):63-75.
16. Çiçek Ö, Fata S. İnfertilite Tedavisi Jinekolojik Kanser Riskini Arttırıyor mu? *Türkiye Klinikleri Doğum-Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği - Özel Konular* 2017;3(1):35-9.
17. Vlahos NF, Economopoulos KP, Fotiou S. Endometriosis, in vitro fertilisation and the risk of gynaecological malignancies, including ovarian and breast cancer. *Best Practice & Research*

İnam ve Güngör Satılmış

- Clinical Obstetrics & Gynaecology 2010;24(1):39-50.
18. 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. *Human Reproduction* 2013;28(10):2813-21.
19. Lerner-Geva L, Geva E, Lessing JB, Chetrit A, Amit A. The possible association between in vitro fertilization treatments and cancer development. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2003;13(1):23-7.
20. Kanakas N, Mantzavinos T. Fertility drugs and gynecologic cancer. *Women's Health and Disease: Gynecologic, Endocrine, and Reproductive Issues* 2006;1092(1):265-7