

Klinik Araştırma

Postmenopozal Kanamalı Olgularda Maligniteye İlerleyişte Yaş, Endometrium Kalınlığı ve Vücut Kitle İndekslerinin Karşılaştırılması

Şehmus PALA^{a1}, Remzi ATILGAN¹, Gökhan ARTAŞ²

¹Fırat Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Elazığ, Türkiye

²Fırat Üniversitesi, Patoloji, Elazığ, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada postmenopozal kanamalı (PMK) olgularda maligniteye ilerleyişte yaş, endometrium kalınlığı (EK) ve vücut kitle indeksinin (VKİ) karşılaştırılmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, 168 postmenopozal kanamalı hastanın patolojik ve klinik özellikleri retrospektif incelendi. Tüm olguların yaş, gravida, parite, menopoz süresi, VKİ, EK değerleri kaydedildi. Hipertansiyon, diyabet gibi kronik hastalığı olanlar ile overde kitlesi olan hastalar çalışma dışında tutuldu. Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 17.0 programı kullanıldı. Önce Kruskal Wallis varyans analizi yapıldı, p<0.05 bulunan parametreler için gruplar arası ikili karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanıldı, p<0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmada, benign nedenler ve endometriyum kanseri saptanan gruplar çalışma kapsamına alındı. Grup 1 (n=78): Benign patolojilerin neden olduğu PMK olguları. Grup 2 (n=12): Endometriyum kanseri saptanan PMK olguları. G1 ile G2 karşılaştırıldığında endometrium kalınlığı ve yaş ile malignite arasında anlamlı ilişki bulunurken, VKİ ile malignite arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Olgu yaşı ve EK arttıkça maligniteye ilerleyişte artış tespit edildi. VKİ malign grupta benign gruba göre artmış olmasına rağmen istatistiksel fark tespit edilmedi.

Sonuç: Menopoz yaşı, endometriyum kalınlığı ve VKİ arttıkça malignite için risk artmaktadır. Ancak çalışmamızın sonucunda, PMK olgularında maligniteye ilerleyişte yaş ve endometriyum kalınlığının vücut kitle indeksinden daha belirleyici olduğunu tespit ettik. Menopozal dönemdeki bir kadında endometriyum kalınlığı mutlaka ölçülmeli ve bu sonuca göre yönetilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Postmenopozal kanama, Endometriyum kalınlığı, Yaş, Vücut kitle indeksi

ABSTRACT

Comparison of Age, Endometrial Thickness and Body Mass Index in Progression of Malignancy in Post menopausal Bleeding Cases

Objective: In this study, we aimed to compare age, endometrial thickness (ET) and body mass index (BMI) in progression of malignancy with postmenopausal bleeding (PMB).

Material and Method: The clinical and pathological features of 168 patients with PMB were analyzed retrospectively. All cases age, gravida, parity, duration of menopause, BMI, ET values were recorded. Patients with chronic diseases such as hypertension, diabetes and mass in ovary were excluded from the study. SPSS 17.0 software was used for statistical analysis. Kruskal Wallis was performed for analysis of variance, for the parameters that were p <0.05, Mann-Whitney U test was used in comparison between groups. p <0.05 was considered significant.

Results: Benign causes and endometrial cancer groups were included to study. Group 1 (n = 78): Patients with PMB caused by benign pathologies. Group 2 (n = 12): Endometrial cancer cases diagnosed at PMB. In comparison with the G1 and G2, endometrial thickness and age had a significant relationship with the malignancy, but not with BMI. With increase at cases age and ET, there was an increase at the progression to malignancy. Although BMI increased in malignant group compared to the benign group, there were no statistically significant differences.

Conclusion: Increase at menopause age, endometrial thickness and BMI, risk increases for malignancy. However, in our study, age and endometrial thickness are more decisive than body mass index in progression of malignancy in patients with PMB. Endometrial thickness should be measured at women in the menopausal and must be managed according to the results.

Key Words: Post menopausal bleeding, Endometrial thickness, Age, Body mass index

Bir kadının bir yıl süreyle adet görmemesi menopoz olarak tanımlanır. Hormon replasman tedavisi almayan kadınlarda bir yıllık bir amenore süresinden sonra tekrar kanama görülmesi anormal kabul edilir ve PMK olarak tanımlanır. PMK'sız olan kadınların yaklaşık % 10' unda endometriyum kanseri tanısı konulmaktadır (1). Postmenopozal uterin kanamalar, başlıca endometriyal

polipler, endometrit, endometriyal hiperplaziler, eksojen hormon alımı, submuköz myomlar, atrofikvajinitler, endometriyum kanseri dışında vulva, vajen ve serviks kanserinden de kaynaklanabilir (2).

Endometriyum kanseri jinekolojik malignitelerin en yaygın olarak görülenidir ve belirgin olarak postmenopozal kadınlarda ortaya çıkar (3). Başlıca risk

^aYazışma Adresi: Dr. Şehmus PALA, Fırat Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Elazığ, Türkiye

Tel:+904242333555

Geliş Tarihi/Received:10.12.2014

e-mail: sehmspala@hotmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 18.12.2014

faktörleri obezite (4), sadece östrojen içeren hormon replasman tedavisi kullanımı ve tibolondur (5). Koruyucu faktörler oral kontraseptif kullanımı, yüksek parite ve son doğumun geç yaşta gerçekleşmiş olmasıdır (3).

Özellikle santral obezite, endometriyum kanseri yönünden major bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Düşük seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) seviyesi nedeniyle serbest östrojen miktarı artmıştır. Literatürde obezitenin yağ dokusundan östrojen salgısını artırarak ve kronik yangısal bir durum oluşturarak endometriyal kansere yol açtığı belirtilmektedir. (6,7).

Transvajinal ultrasonografi (TVUSG), postmenopozal olguların rutin değerlendirilmesi sırasında kullanılan bir tarama yöntemidir. TVUSG incelemesinde 5 mm'den küçük endometriyal kalınlık, çok düşük endometriyal kanser ve hiperplazi riski ile ilişkilidir. Kalınlaşmış veya asimetrik bir endometriyal çizgi veya şüpheli bir intrauterin lezyon daha dikkatli değerlendirmeyi gerektirir (8).

Bu çalışmanın amacı endometriyum kanseri saptanan postmenopozal kanamalı (PMK) olgularda yaş, EK ve VKİ' nin maligniteye gidişte belirleyiciliklerinin karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Yerel Etik Komitesi'nden izin alındı. Bu çalışmada, en az 1 yıldır menstruasyon kanaması olmayıp, 1 yıldan sonra vajinal kanama şikayeti ile gelen 168 postmenopozal kanamalı hastaların patolojik ve klinik özelliklerinin retrospektif incelenmesi amaçlandı.

Tüm olguların yaş, gravida, parite, menopoz süresi, VKİ, EK değerleri kaydedildi. Kliniğimizde tüm hastalardan müdahale öncesi işlem onayı alınmaktadır. Patolojik inceleme hastanemiz patoloji kliniğinde yapıldı. Hipertansiyon, diyabet gibi kronik hastalığı olanlar ile overde kitlesi olan hastalar çalışma dışında tutuldu.

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 17.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Önce Kruskall Wallis varyans analizi yapıldı, $p < 0.05$ bulunan parametreler için gruplar arası ikili karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu retrospektif çalışmada toplam 168 PMK'lı hasta değerlendirildi. Endometriyal hiperplazi saptanan olgular ile histopatolojik değerlendirme için yetersiz materyal elde edilen olgular çalışma dışında tutuldu. Benign nedenler (atrofik endometriyum, sekretuar endometriyum, proliferatif endometriyum, endometriyal polip, endometrit) ve endometriyum kanseri saptanan gruplar çalışma kapsamına alındı.

Grup 1 (n=78): Benign patolojilerin neden olduğu PMK olguları.

Grup 2 (n=12): Endometriyum kanseri saptanan PMK olguları.

G1 ile G2 karşılaştırıldığında endometriyum kalınlığı ($p=0.0001$) ve yaş ($p=0.042$) ile malignite arasında anlamlı ilişki bulunurken, VKİ ile endometriyal malignite arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.771$) (Tablo 1). Olgu yaşı ve endometriyum kalınlığı arttıkça malignite tespit edilme oranında artış tespit edildi. VKİ malign grupta benign gruba göre artmış olmasına rağmen istatistiksel fark tespit edilmedi.

Tablo 1. Küretaj sonucu benign gelen ve malign gelen gruplarda yaş, ER kalınlığı, VKİ' nin ortalama değerleri.

Gruplar	Yaş	ER Kalınlığı	MI
Benign grup (n:78)	55.9±7.9	9.9±4.6	30.2±4.8
Malign grup (n:12)	60.9±7.3	18.8±10.3	31.3±6.7

TARTIŞMA

Obezite, yaş, EK'nın fazla olması endometriyum kanseri gelişimi için risk faktörleri olarak bilinmektedir. Biz bu çalışmamızda endometriyum kanserine ilerleyişte bu risk faktörlerinden EK'nın VKİ ve yaştan daha önemli bir faktör olduğunu gösterdik. Çalışmamız bu yönüyle orjinaldir.

Endometriyum genellikle ultrasonografi, dilatasyon-küretaj ve histeroskopi yöntemleri kullanılarak değerlendirilir. Endometriyum biyopsisi için en yaygın olarak kullanım alanı bulmuş olan servikal dilatasyon ve endometriyumun full küretajıdır (9). Ultrasonografi endometriyal patolojilerin değerlendirmesinde noninvazif ve güvenilir bir yöntem olarak bilinmektedir. Ultrasonografide transabdominal veya transvajinal yol kullanılabilir. Günümüzde TVUSG, jinekoloji kliniklerinde en fazla kullanılan tanıya yardımcı görüntüleme yöntemidir (10,11). Biz de olgularımızın endometriyumlarının değerlendirilmesinde ve endometriyal kalınlık ölçümü için TVUSG kullandık.

Obezite endometriyum kanseri için bir risk faktörüdür. Relatif risk 10 ile 23 kg arasında fazla kilosu olan kadınlarda 3 kat artarken, 23 kg' dan daha fazla kilosu olan kadınlarda bu risk 10 kata çıkmaktadır. Bunun nedeni ise yağ dokusunda artmış olan androstenodionun östrona aromatisasyonu ve buna bağlı olarak artmış endometriyal uyarılmaya neden olması şeklinde açıklanmıştır (12).

Teorik olarak postmenopozal dönemde over ve böbrek üstü bezlerinden salgılanan androstenodion, periferik yağ dokusunda aromatisasyon ile östrona dönüştürülerek endometriyumu etkiler. Ayrıca obezite,

periferik yağ dokusundaki döngüyü uyararak, endometriyum kalınlığını artırır. Endometriyum hiperplazisi tespit edilen olgulardan alınan kan örneklerinde androjen ve östrojen düzeyleri, hiperplazi olmayan gruptaki olgulara göre daha fazla bulunmuştur. Bu bulgu da endometriyal hiperplazide androjenlerin rolünün önemli olduğunu desteklemektedir (13). Bizim çalışmamızda VKİ, malign grupta benign gruba göre artmış olmasına rağmen istatistiksel fark tespit edilmedi. Bu farklılığın nedeni çalışmamızda endometriyal hiperplazilerin çalışma dışında tutulup sadece benign grup ile malign grubun değerlendirilmeye alınmış olması olabilir.

Endometriyal kanser gelişimi için risk faktörlerinin büyük çoğunluğu endometriyumun uzun süreli karşılanmamış östrojen uyarısına maruz kalması ile bağlantılıdır. Risk faktörlerinden biri olan menopoza yaş bunlardan biridir. 52 yaşından sonra doğal menopoza giren kadınlarda endometriyum kanser riski 49 yaşından önce menopoza giren kadınlara oranla 2,4 kat artmıştır (14). Yapılan bazı çalışmalarda PMK'lı ve histopatolojik tanısı endometriyum kanseri olarak saptanan kadınlarda ise ortalama endometriyal kalınlık 13,9-21,1 mm tespit edilmiş ve endometriyum kalınlığının 5 mm'nin altında olduğu zaman endometriyal kanser insidansının %0-6,5 arasında olduğu bildirilmiştir (15, 16). Bizim çalışmamızda ortalama endometriyum kalınlığı bu konuda yapılan benzer çalışmalar ile uyumlu olarak yüksek (18,8±10,3 mm) bulundu. Giannellave ark' nın (17) yaptığı çalışmadaki gibi bizim çalışmamızda da kanser tespit edilen olguların hiçbirinde 8 mm' nin altında endometriyal kalınlık saptanmadı. Yaş ortalaması ise malign grupta 60.9±7.3 yıl idi, endometriyal biyopsi sonucu normal gelen gruba göre anlamlı fark vardı (p=0.042). Benzer çalışmalardaki gibi ileri yaşlarda endometriyum kanseri olma riskinin daha yüksek olduğunu tespit ettik.

Gull ve ark (18) endometriyum kalınlığı ile sigara içimi, geç menarş veya erken menapoz arasında herhangi bir ilişki bulamamış ancak, paritenin endometriyum kalınlığı ile ilişkili en önemli faktör olduğunu bildirmiştir. Çok sayıda çalışma artan endometriyal kalınlık ile endometriyal kanser gelişme riskinin ilişkili olarak arttığını göstermiştir (19,20).

KAYNAKLAR

- Creinin MD. Evaluation of postmenapouseal bleeding. Am J Obstet Gynecol 1998;178: 868-9.
- Oriel KA, Schrager S. Abnormal uterine bleeding. American Family Physician 1999; 60: 1371-82.
- Bray F, dos SSI, Moller H, Weiderpass E. Endometrial cancer incidence trends in Europe: underlying determinants and prospects for prevention. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14: 1132-42.
- Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. Br Med J 2007; 335: 1134.
- Beral V, Bull D, Reeves G. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2005; 365: 1543-51.
- Gallagher EJ, Le Roith D. Diabetes, anti hyperglycemic medications and cancer risk: smoke or fire? Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2013; 20: 485-94.
- Mac Kinthos ML, Crosbie EJ. Obesity-driven endometrial cancer: is weight loss the answer? BJOG 2013; 120: 791-4.

Bizim çalışmamızda da malign grupta ER kalınlığı benign gruba göre anlamlı olarak daha kalın bulundu.

Premenapozal kadınlarda endometriyal kalınlık, serum östradiolü ile koreledir, fakat postmenapozal kadınlarda serum östradiolu en fazla adipoz dokudaki östronun dönüşümünden köken alır. Az sayıda çalışma postmenapozal kadında endometriyal kalınlık ve VKİ arasında ilişki olduğunu göstermiştir (21). Bazı çalışmalar santral yağlanmanın endometriyal kanser gelişimi için bağımsız ve güçlü bir ilişkisinin olduğunu göstermiştir. Yüksek VKİ ve abdominal yağ dağılımının artmış endometriyal kalınlık ve artmış kemik kütlesi ile korele olduğu bildirilmektedir (22). Uzun süre sadece östrojen etkisinde kalan endometriyum dokusunda kanser gelişme riski artmaktadır (23).

Dolaşımdaki östrojen düzeyi ile ultrasonografik olarak ölçülen EK arasındaki muhtemel ilişkiyi araştıran farklı çalışmalar yapılmıştır (22,24). Bu çalışmalarda, postmenapozal dönemde yağ dokusunda östronun östradiole dönüşümü sonrasında dolaşımdaki estradiol seviyesinin artabileceği, bunun sonucu olarak ise ultrasonla ölçülen EK'nın da artacağı iddia edilmiştir. Barbozave ark. (25) EK ile VKİ arasında doğrusal ve istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptamışlardır.

Çorakçı ve ark değerlendirdikleri postmenapozal dönemdeki 68 hastanın 13'ünde (%19.1) endometriyumunu 5 mm'den kalın ölçmüşlerdir. Her iki grup arasında yaş, parite, menapoz yaşı, kan basıncı, boy açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlememişlerdir. Ancak vücut ağırlığı ve VKİ ile endometriyal kalınlık arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlar ve postmenapozal dönemdeki asemptomatik kadınların %19.1'inde endometriyal patolojilerin tanısı için transvajinal ultrasonografi dışında daha ileri tetkiklere gereksinim olduğu sonucuna varmışlardır (26).

Sonuç olarak menapoz yaşı, endometriyum kalınlığı ve VKİ arttıkça malignite için risk artmaktadır. Ancak çalışmamızın sonucunda, PMK olgularında maligniteye ilerleyişte yaş ve endometriyum kalınlığının VKİ'den daha belirleyici olduğunu tespit ettik. Menapozal dönemdeki bir kadında endometriyum kalınlığı dikkatle değerlendirilmeli ve bu sonuca göre yönetilmelidir.

- 8- Goldstein SR, Zeltser I, Horan CK, Snyder JR, Schwartz LB. Ultrasonography based triage for perimenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 102-108.
- 9- Moschos E, Ashfaq R, McIntire DD, Liriano B, Twickler DM. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 881.
- 10- Arslan S, Yüksel K, Samay ÖG, Yeşilyurt H, Yalçın H, Gökmen O. Office hysteroscopy versus transvaginal ultrasonography in the evaluation of patients with excessive uterine bleeding. *Gynecol Obstet Reprod Med* 2001; 7: 36-40.
- 11- Şimşek P, Üner M, Karaveli Ş, Trak B, Erman O. Endometrial patolojilerin değerlendirilmesinde diagnostik histeroskopi ve sonografik endometrial kalınlığın değeri. *T Klin J Gynecol Obst* 1999; 9: 272-75.
- 12- Lurain JR. Uterine Cancer. In: Berek JS, Adashi EY, Hillard PA, eds. *Novak's Gynecology*. Baltimore, Maryland: Williams&Wilkins, 1996: 1061-92.
- 13- Vitoratos N, Gregoriou O, Hassiakos D, Zourlas PA. The role of androgens in the late-premenopausal woman with adenomatous hyperplasia of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 1991; 34:157-61.
- 14- Disaia PJ, Creasman WT. Adenocarcinoma of the uterus. *Clinical Gynecologic Oncology*, third edition, The CV Mosby Company, Missouri 1989: 161-97.
- 15- Granberg S, Karlsson B, Wikland M, Gull B. Uterus ve Endometriyum Hastalıklarının Transvajinal Sonografisi. In: Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R, (eds.) *Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi*, beşinci baskı, Ulusal Tıp Kitabevi, 2000: 851-68.
- 16- Wilailak S, Jirapinyo M, Theppisai U. Transvaginal Doppler sonography: is there a role for this modality in the evaluation of women with postmenopausal bleeding? *Maturitas* 2005; 50: 111-6.
- 17- Giannella L, Mfuta K, Setti T, Cerami LB, Bergamini E, Boselli F. A risk-scoring model for the prediction of endometrial cancer among symptomatic postmenopausal women with endometrial thickness > 4 mm. *Biomed Res Int* doi: 10.1155/2014/130569
- 18- Gull B, Karlsson B, Milsom I, Granberg S. Factors associated with endometrial thickness and uterine size in a random sample of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 386-391.
- 19- Famuyide AO, Breitkopf DM, Hopkins MR, Laughlin-Tommaso SK. Asymptomatic thickened endometrium in postmenopausal women: malignancy risk. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21: 782-6.
- 20- Chandavarkar U, Kuperman JM, Muderspach LI, Opper N, Felix JC, Roman L. Endometrial echo complex thickness in postmenopausal endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 131: 109-12.
- 21- Andolf E, Dahlander K, Aspenberg P. Ultrasonic thickness of the endometrium correlated to body weight in asymptomatic postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 936-40.
- 22- Mişu D, Ciortea R, Mişu CM. Abdominal adiposity through adipocyte secretion products, a risk factor for endometrial cancer. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29: 448-51.
- 23- Ali AT. Risk factors for endometrial cancer. *Ceska Gynekol* 2013; 78: 448-59.
- 24- Smith B, Porter R, Ahuja K, Craft I. Ultrasonic assesment of endometrial changes in stimulated cycles in an invitro fertilization and embryo transfer program. *J InVitro Fertil Embryo Transfer* 1984; 1: 233-8.
- 25- Barboza IC, Depesde B, Vianna Júnior I, et al. Analysis of endometrial thickness measured by transvaginal ultrasonography in obese patients. *Einstein (Sao Paulo)* 2014; 12: 164-7.
- 26- Çorakçı A, Özeren S, Yücesoy G, Vural B, Erk A, Yücesoy İ. Postmenapozal Dönemde Vücut Ağırlığı Ve vücut Kütle Endeksinin Endometrial Kalınlık İle İlişkisi. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 1998; 8: 13-16.