

Meme Kanseri Nedeniyle Tamoksifen Kullanan Kadınlarda Endometrial Patolojiler

Endometrial Pathologies in Women Using Tamoxifen Due to Breast Cancer

Dr. H. Levent KESKİN,^a
Dr. Nilüfer AKGÜN,^a
Dr. Tuba SEMERCİ,^a
Dr. Işık ÜSTÜNER,^a
Dr. Emine ÇELEN,^a
Dr. Serpil AYDOĞMUŞ,^a
Dr. Ayşegül ÇINKAYA,^a
Dr. Mustafa UZUN,^a
Dr. Mehmet GÜMÜŞ,^b
Dr. A. Filiz AVŞAR^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,

^bRadyoloji Kliniği,

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara

30 Nisan-04 Mayıs 2008 tarihleri
arasında Antalya'da düzenlenen
11. Ulusal Jinekolojik Onkoloji
Kongresinde poster olarak
sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Işık ÜSTÜNER

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,

Ankara,

TÜRKİYE/TURKEY

kustuner@hotmail.com

ÖZET Tamoksifen, erken ve metastatik meme kanseri hastalarında yaygın olarak kullanılan selektif östrojen reseptör modülatörü bir ilaçtır. Bu çalışmanın amacı meme kanseri nedeniyle tamoksifen kullananlarda endometrial patolojileri incelemektir. Meme kanseri nedeniyle takip edilen ve tamoksifen kullanan 71 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Olgularda; takip protokolüne göre endometrial biyopsi ve histopatolojik inceleme yapıldı. Olguların yaşları ortalama 51.0 ± 12.7 yılı. Meme kanseri tanısı aldıktan sonra geçen süre ortalama 2.3 ± 1.5 yıl, Tmx kullanım süresi ortalama 1.5 ± 1.1 yıl idi. 71 olgunun 27'sine (%38.0) endometrial biyopsi uygulandı. Bu olguların 12'si premenopozal, 15'i postmenopozal idi. 27 olgunun 19'unda (%70.4) yetersiz materyal rapor edildi. Negatif endometrial küretaj nedeniyle tanı koydurucu sonuç elde edilemeyen 19 olgudan 7 olguya histeroskopi eşliğinde biyopsi veya histerektomi uygulandı. 7 olgunun patoloji sonuçlarında, 5'inde endometrial polip ve/veya basit atipisiz endometrial hiperplazi, 1 olguda proliferatif endometriyum saptanırken 1 olguda endometrial patoloji saptanmadı. Tamoksifen kullanan olgularda probe küretaj ile alınan endometrial biyopsilerde histopatolojik tanı konamaması karşısında patolojiden emin olunabilmesi amacıyla küretaj işlemi daha agresif yapılmalı veya daha ileri tetkik ve değerlendirme yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Tamoksifen, endometrial patoloji, meme kanseri

ABSTRACT Tamoxifen is a selective estrogen receptor modulator drug used in early and metastatic breast cancer patients. The aim of this study is to examine endometrial pathologies in those who use tamoxifen because of the breast cancer. Seventyone cases on tamoxifen who was followed-up due to breast cancer were assessed retrospectively. In accordance with the follow-up protocol, endometrial biopsy and histopathological examinations were performed. The mean age of the cases was 51.0 ± 12.7 years. The mean time duration after the diagnosis of breast cancer was 2.3 ± 1.5 years; tamoxifen usage time was 1.5 ± 1.1 years in average. Endometrial biopsy was performed in 27 of the 71 (38.0%) cases. 12 of those cases were premenopausal and the remaining 15 were postmenopausal. Insufficient sampling was reported in 19 of the 27 (70.4%) cases. Hysteroscopic biopsy or hysterectomy was made in 7 of the 19 undiagnosed cases due to the insufficient sampling. The results of the 7 cases were: 5 endometrial polyps and/or simple endometrial hyperplasia, 1 endometrial proliferation, and 1 case without any endometrial pathology. When obtaining endometrial biopsies in patients who use Tamoxifen, curettage procedure should be done more aggressively or further examinations and assessments should be instituted to make a definitive pathologic diagnosis and avoid not being able to diagnose histopathologically.

Key Words: Tamoxifen, endometrial pathology, breast cancer

Turkish Medical Journal 2008;2(3):115-23

Tamoksifen (Tmx), yaklaşık 30 yıldır, erken ve metastatik meme kanseri olgularında adjuvan endokrin tedavide yaygın olarak veya yüksek riskli kadınlarda meme kanseri riskini azaltmada kullanılan¹

sentetik, nonsteroidal, selektif estrogen reseptör modülatörlerinin ilk jenerasyonundan trifeniletillen derivativesi bir ajandır). Günümüzde genel kabul gören yaklaşım, lenf nodu pozitif ve estrogen reseptörü (ER) pozitif olan premenopozal kadınlara ve lenf nodu pozitif veya negatif estrogen reseptörü pozitif olan postmenopozal meme kanseri olgularında kemoterapiye ek olarak veya tek başına kullanılmasıdır.²⁻⁴ Estrogen reseptörlerinin blokajı veya sentezinin blokajı şeklinde etkili olduğundan ER negatif olgularda tedavide önerilmemektedir.⁴ Günümüzde önerilen tedavi süresi 20 mg/gün, beş yıl olsa da, daha uzun süreli kullanımlar da mevcuttur.^{5,6} Meme dokusu üzerinde antiestrogen etki gösterirken, karaciğer, kemik ve endometrium üzerinde estrogenik etki gösterir. Tamoksifenin endometrium üzerine etkisi vücutta var olan estrogen düzeylerine göre değişiklik göstermekte ve estrogen düzeyleri düşük olan postmenopozal kadınlarda bir estrogen agonisti gibi davranmaktadır.⁷ Endometrium üzerinde gösterdiği bu estrogenik etki nedeniyle de endometrial patoloji (endometrial polip, hiperplazi, endometrial kanser, malign mikst mesodermal tümör ve sarkom) riskini artırır.⁸⁻¹⁰ Bu özelliğinden dolayı son yıllarda meme kanserinde adjuvan tedavi seçeneklerine giren endometrium üzerinde olumsuz etkisi olmayan aromataz inhibitörlerinin¹¹ kullanımı yaygınlaşınca kadar tmx kullanımı devam edecektir ve endometrial patolojilere neden olduğu yatkınlık ve takiplerindeki fikir birliği olmaması nedeniyle de tmx konusu ile ilgili çalışmalara devam edilecektir.

Biz de, çeşitli merkezlerde meme kanseri nedeniyle opere edildikten sonra hastanemiz Medikal Onkoloji Kliniği tarafından adjuvan hormonal tedavisi olarak tamoksifen uygulanan hastaların kliniğimiz tarafından yapılan jinekolojik ve endometrial değerlendirmelerine ait ilk sonuçlarımızı yayınlamak istedik.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde veya başka merkezlerde yapılan meme kanseri operasyonları sonrasında estrogen reseptörü pozitif olarak saptanıp, başka merkezlerde başlanıp hastane-

mizin Medikal Onkoloji Bölümü'nde devam edilen veya doğrudan hastanemizin Medikal Onkoloji Bölümü'nde başlanan adjuvant hormonal tedavi olarak 20 mg/gün Tmx kullanan ve Ocak 2005-Kasım 2008 tarihleri arasında jinekolojik muayeneleri için kliniğimizden konsültasyon istenen 74 olgunun tıbbi kayıtları incelendi. Kayıtları incelenen olguların yaş, menopoz durumu, meme kanseri tanı alındıktan sonraki süre, Tmx kullanım süresi, anormal uterin kanama şikâyeti olup olmadığı, jinekolojik muayene ve Pap smear sitoloji sonuçları ve transvajinal ultrasonografi (TVUS) ile değerlendirilen endometrium özellikleri kaydedildi. Olguların 3'üne daha önceden histerektomi uygulandığı ve bir olgu da virjin olduğu ve jinekolojik muayeneyi kabul etmediği için bu olgular çalışmaya dahil edilmedi. Premenopozal kadınlar Grup 1, postmenopozal kadınlar Grup 2 olarak adlandırıldı. Kontrol grubu oluşturulabilmesi için, meme kanseri nedeniyle opere edilen ancak tmx kullanmayan 14 olgunun da medikal kayıtları aynı düzen içinde kaydedildi.

TVUS ile endometrium kalınlığı ölçümünde uterus uzun ekseninde endometriumun her iki tabakası da ölçüldü (Endometrium çift duvar kalınlığı= EÇDK). Ayrıca endometrial kavitedeki sıvı varlığı ve düzensizlik varsa not edildi. Olgularda; postmenopozal veya premenopozal olsun anormal vajinal kanama varlığında, asemptomatik postmenopozal kadınlarda EÇDK \geq 5 mm olduğunda, premenopozal kadınlarda foliküler fazda EÇDK \geq 10 mm olarak ölçüldüğünde, endometrial kavitede sıvı mevcut olanlarda veya endometrium görüntüsü içinde yoğun kistik alanlar izlenmesi durumunda, endometrial biyopsi alınabilmesi amacıyla pipelle veya 4, 5 numaralı Karman kanülü kullanılarak endometrial örnekleme yapılarak ve probe küretaj sonrası histopatolojik inceleme yapıldı.

İstatistiksel analizler SPSS 11.5 istatistik programı kullanılarak yapıldı ve parametrik değerlerde grup ortalamalarının karşılaştırılmasında Student T test, kalitatif değerlerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi kullanıldı. Sonuçların anlamlılığı %95 güven aralığında incelendi ve $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tmx alan 70 olgunun yaşları ortalama 51.0 ± 12.7 (en az 25- en çok 83) yıldır. Meme kanseri tanısı aldıktan sonra geçen süre ortalama 2.3 ± 1.5 yıl (en az 8 ay- en çok 8 yıl), Tmx kullanım süresi ortalama 1.5 ± 1.1 yıl (en az 3 ay- en çok 5 yıl 3 ay) idi. Tüm olguların EÇDK ortalama 6.25 ± 5.1 mm (en çok 23 mm) olarak ölçüldü. Tmx kullanmayan 14 olgunun ise yaş ortalaması 60.6 ± 7.4 (en az 50- en çok 75), meme kanseri operasyonu sonrasında geçen süre ortalama 1.9 ± 0.4 yıl (en az 1 yıl 3 ay – en çok 2.5 yıl) ve EÇDK 2.61 ± 1.2 mm (en fazla 11 mm) idi. Hastaların hiçbirinde Pap smear incelemesinde patolojik bulgu yoktu. 4 olguda tmx kullanım süresi 5 yıl ve üzerinde idi.

Tmx kullanan olguların 37'si (%52.1) postmenopozal dönemde (Grup 2) idi. Kontrol grubu olarak planlanan Tmx kullanmayan grupta ise sadece 1 olgu premenopozal dönemde iken 13 olgu postmenopozal dönemde olduğu için kontrol grubu olarak sadece tmx kullanmayan postmenopozal 13 olgu incelendi. Premenopozal olgular için kontrol grubu sayı yetersizliği nedeniyle oluşturulamadı.

Grup 1'de yaş ortalaması 42.5 ± 6.2 (25-52) yıl, grup 2'de 59.0 ± 12.5 (34-83) yıl, kontrol grubunda ise 60.6 ± 7.4 yıl idi. Kontrol grubu ile Grup 2 yaş ortalamaları benzerdi ($p=0.647$). Meme kanseri süreleri, Tmx kullanım süreleri ve EÇDK tmx kullanan gruplar arasında (Grup 1 ve Grup 2) farklılık göstermez iken Grup 2 ile kontrol arasında meme kanseri operasyonu olduktan sonra geçen süre benzer iken ($p=0.583$) EÇDK kontrol grubunda belirgin şekilde düşüktü ($p<0.001$) (Tablo 1).

Tmx kullanan premenopozal olguların %11.7 (4/34)'sinde eşik değer kabul edilen 10 mm'nin üzerinde EÇDK saptanırken postmenopozal olguların %51.4 (19/37)'ünde EÇDK 5 mm'nin altında, 10 (%27.0) olguda 5-9 mm arasında ve 8 (%21.6) olguda ise 10 mm ve üzerinde saptandı.

Tmx kullanan 71 olgunun 27'sine (%38.0) endometrial biyopsi uygulanması planlandı. Bu olguların 12'si grup 1, 15'i grup 2'de idi. Kontrol grubundaki 13 olgudan 12'sinde EÇDK 5 mm'den küçük idi, bu nedenle bu olgulara endometrial örnekleme yapılmadı. EÇDK 5 mm olan sadece bir olguda ise endometrial örnekleme sonucu yetersiz materyal olarak değerlendirildi ve bu olguya yapılan histeroskopik incelemede patoloji saptanmadı. Tmx kullanmayan premenopozal meme kanseri olan tek olgunun yaşı 51 idi ve EÇDK'sı 11 mm olarak ölçüldü ve yapılan endometrial örneklemede yetersiz materyal geldi ve yapılan histeroskopide herhangi bir endometrial patoloji saptanmadı.

Tmx kullanan ve endometrial örnekleme yapılan 27 olgunun 19'unda (%70.4) (Grup 1'de 7, grup 2'de 12 olgu) endometrial stroma parçası/ endometrial doku fragmanları/kırıntı halinde endometriyum/az sayıda epitelyum hücresi gibi yetersiz materyali gösteren sonuçlar (= negative endometrial küretaj) rapor edildi. Endometrial örnekleme ile elde edilen ilk histopatolojik tanılarda ($n=8$) 2 olguda atrofik endometriyum, 2 olguda sekretuar endometriyum, 1 olguda proliferatif endometriyum, 1 olguda östrojen etkisinde endometriyum, 1 olguda endometrial polip, 1 olguda kronik endometrit saptandı.

TABLO 1: Gruplar arasında meme kanseri, Tmx kullanım süresi ile EÇDK karşılaştırılması.

| | Grup 1* (n= 34) | | Grup 2** (n= 37) | | Kontrol Grubu*** (n= 13) |
|---------------------------|-----------------------------|-------|----------------------------------|---------|------------------------------------|
| | Ort ± SD (en az-en çok) | p | Ort ± SD (en az-en çok) | p | Ort ± SD (en az-en çok) |
| Yaş (yıl) | 42.5 ± 6.2 (25-52) | | 59.0 ± 12.5 (34-83) | 0.647 | 60.6 ± 7.4 (50-75) |
| Meme kanseri süresi (yıl) | 2.4 ± 1.7 (1 yıl-8 yıl) | 0.479 | 2.1 ± 1.3 (8 ay-5 yıl) | 0.583 | 1.9 ± 0.4 (1 yıl 3 ay-2.5 yıl) |
| Tmx kullanım süresi (yıl) | 1.5 ± 1.1 (3 ay-5 yıl) | 0.690 | 1.6 ± 1.2 (3 ay -5 yıl 4 ay) | | |
| EÇDK (mm) | 5.5 ± 3.8 (2-20) | 0.260 | 7.0 ± 6.0 (1-23) | < 0.001 | 2.6 ± 1.3 (en çok 5 mm) |

*Grup 1: Tmx kullanan premenopozal olgular,

**Grup 2: Tmx kullanan postmenopozal olgular,

***Kontrol grubu. Tmx kullanmayan postmenopozal olgular.

Yetersiz materyal sonucu hariç tutularak, endometrial polip ve endometrial hiperplazi durumu anormal sonuç olarak kabul edilirken diğer tüm sonuçlar normal endometrial bulgular olarak kabul edildiğinde ise, Grup I'de endometrial örnekleme ile histopatolojik tanı elde edilebilen sadece 5 olgudan 1'inde anormal sonuç elde edilirken, Grup II'de ise histopatolojik tanı elde edilebilen sadece 3 olgudan hiçbirinde anormal endometrium bulgusu saptanmadı. Patoloji sonuçlarının gruplara göre dağılımı ise Tablo 2'de gösterilmiştir.

Patolojik inceleme sonucunda negatif endometrial küretaj nedeniyle tanı koydurucu sonuç elde edilemeyen 19 olguya sonuç hakkında, bundan gelişebilecek durumlar ve riskler konusunda bilgi verilip daha ileri tetkik gerektiği konusu anlatıldı. Histeroskopi veya histerektomi önerildi. Olgulardan 12'si ileri bir işlemi kabul etmedi ve takibe alındılar. Ancak 3 olguya histeroskopi eşliğinde biyopsi uygulandı. 4 olgu ise kanser korkusu nedeniyle histerektomi olmayı tercih etti. 7 olgunun patoloji sonuçlarında, 5'inde endometrial polip ve/veya basit atipisiz endometrial hiperplazi, 1 olguda proliferatif endometrium saptanırken 1 olguda endometrial patoloji saptanmadı. Endometrial

polip ve/veya basit atipisiz endometrial hiperplazi saptanan olguların 4'ü postmenopozal hasta idi. Tabloda görüldüğü gibi bu 5 olgudan 4'ünde EÇDK ≥ 10 mm idi. Proliferatif endometrium saptanan olgunun da postmenopozal dönemde olması patolojik olarak anormal kabul edildi (Tablo 3).

Tmx kullanan ve negatif endometrial küretaj sonucu olan ve ileri tetkik ve inceleme istemeyen 12 olgu hariç tutulduğunda, probe küretaj ve histeroskopik biyopsi veya histerektomi materyallerinin histopatolojik incelenmesi sonucunda elde edilen tanı koydurucu patoloji raporu sayısı toplam 15 idi. Histopatolojik tanı elde edilebilen olgularımızın hiçbirinde endometrial kanser veya atipi saptanmadı. Endometrial polip ve endometrial hiperplazinin anormal, diğer histopatolojik sonuçların ise normal bulgu kabul edilerek yapılan dağılım sonucunda, Grup I'de elde edilen histopatoloji sonuçlarından (n= 7) 5'i normal endometrial bulgular içerirken sadece 2'si (%28.6) anormal endometrial patoloji (2 endometrial polip) sonucunu içeriyordu. Grup II'de (n= 8) ise 3 olguda normal ve 5 (%62.5) olguda anormal endometrial bulgu (4 endometrial polip, 1 atipisiz endometrial hiperplazi) saptandı. Postmenopozal dönemde patolojik endo-

TABLO 2: Probe küretaj ile yapılan endometrial biyopsi histopatolojik inceleme sonuçlarının tmx kullanan gruplara göre dağılımı.

| | Yetersiz materyal | Atrofik endometrit | Sekretuar endometrit | Proliferatif endometrit | Estrojen etkisinde endometrit | Endometrial polip | Kronik endometrit |
|---------------------|-------------------|--------------------|----------------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------|
| Grup I (n= 12) | 7 | 0 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Grup II (n= 15) | 12 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Tüm olgular (n= 27) | 19 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |

TABLO 3: Histeroskopi/ histerektomi uygulanan olguların patoloji sonuçları.

| | Patoloji Sonucu | EÇDK + ek USG bulgusu | Grup |
|--------|-----------------------------------------------|--------------------------------|------|
| Olgu 1 | Endometrial patoloji yok | 1 mm +uterin kavitede mayi | I |
| Olgu 2 | Endometrial polip | 20 mm | I |
| Olgu 3 | Endometrial polip + basit atipisiz hiperplazi | 23 mm +endometrial kistik alan | II |
| Olgu 4 | Endometrial polip | 8 mm | II |
| Olgu 5 | Basit atipisiz endometrial hiperplazi | 10 mm | II |
| Olgu 6 | Endometrial polip | 18 mm +endometrial kistik alan | II |
| Olgu 7 | Proliferatif endometrium (postmenopozal) | 8 mm +endometrial kistik alan | II |

metrium oranı daha fazla iken olgu sayılarının az olmasına rağmen yapılan istatistik analizde premenopozal ve postmenopozal gruptaki normal ve anormal endometrial bulgu oranları arasında istatistiksel fark saptanmadı (p= 0.315, Fisher's Exact test).

TARTIŞMA

Tmx kullanan olgularda endometrium kalınlığı belirgin olarak artmaktadır.¹² Literatürde yayınlanan birçok çalışmaya karşın Türkiyede yapılan bir araştırmada ise tamoksifen kullanan ve endometrium kalınlığı > 5 mm olan asemptomatik postmenopozal kadınlarda endometrium kalınlığı ortalama 9.52 mm bulunmuş ve endometrial hiperplazi oranlarında tamoksifen kullanmayanlara oranla bir farklılık olmadığı bildirilmiştir.¹³ Tmx kullanım süresi ile endometrium kalınlığı arasında pozitif bir korelasyon vardır ve uzun süre tmx kullanan kadınlarda endometrium anlamlı şekilde daha kalındır.⁹ Ancak Haberal ve ark. ise tmx kullanım süresi ile endometriyal kalınlık arasında pozitif yönde bir ilişki saptamamışlardır.¹⁴ Ayrıca endometrium kalınlığı ile endometrium örneklemede histopatolojik bulgular arasında her zaman korelasyon yoktur.⁷

Tmx kullanımı, endometrium üzerinde yarattığı estrojenik etkiyle hem pre- hem de postmenopozal dönemde endometrial patolojileri indüklemektedir.¹² Tmx kullanan 700 olgunun endometriyumları histopatolojik olarak incelendiğinde %61'inde patolojik olmayan (inaktif/atrofik %46, fonksiyonel %15) endometrium dokusu saptanırken %39'unda endometriumda patolojik değişikliklerin (polip %23, glandular hiperplazi %8, metaplazi %3, endometrial kanser %4.7) olduğu saptanmıştır.⁶ Bir başka çalışmada ise olguların %61'inde endometrial patoloji görüldüğünü bildirilmiştir.¹⁵ Tmx kullanım süresi uzadıkça endometriumda saptanan anormal patolojik bulguların sıklığı da artmaktadır.⁹ Tmx'ni 5 yıl kullanmış olan kadınlarda endometrial patoloji insidansı %50-69 olarak bulunmuştur.^{9,16,17} Endometrial patolojilerde en sık rastlanan endometrial poliplerdir (%48-50)^{4,10} ve polip gelişme riski 3.54 kat artmaktadır.⁴ Tmx kullanım süresi ortalama 41 ay olan ve vajinal

kanaması olan 21 postmenopozal olgudan 6'sında endometrial polip saptanmıştır. Birçok çalışmada tmx kullanımında endometrial polip insidansında artış olduğunu bildirilmekle birlikte Akhan ve ark. kontrol grubu ile karşılaştırdığında belirgin bir farklılık saptamamışlardır.¹² 21 olgudan 13'ü (%62) atrofik endometrium idi.¹² Tmx kullanımı ile endometrial atrofi zemininde endometrial polip gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir ve bu oran %23-28 olarak saptanmıştır.^{12,18}

Endometrial hiperplazi oranı ise %10.5 olarak saptanmıştır.¹⁵ Endometrial hiperplazi insidansı ise tmx kullanım süresi ile korelasyon göstermektedir.^{9,15}

Tmx kullanan meme kanserli hastalarda endometrium kanseri riski genel popülasyona göre 1.3-7.5 kat daha fazladır.^{17,19,20} Endometrium kanserli hastalar içinde tmx'ne bağlı endometrium kanseri gelişme oranı %3.5 olarak tespit edilmiştir.⁴ Tmx ile endometrium kanseri arasındaki ilişkinin önceden varolan endometrial patolojiler, kümülatif doz ve tedavinin süresinin uzunluğu ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir.²¹ Ancak tmx kullanan olgularda görülen endometrium kanseri sıklıkla yüksek gradeli ve invaziv tümörlerdir.⁶ Keskin ve ark. ise tmx kullanan olgularda endometrial kanserlerin histolojik açıdan daha agresif görünüm vermelerine rağmen genel olarak genel dağılımla paralellik gösterdiğini belirtmişlerdir.⁴ Bizim serimizde endometrium kanseri olgusu saptanmamış olması olgu sayımızın az olmasına bağlanmıştır. Çalışmamızda olgu sayısının az olması çalışmamızın en önemli eksiğidir.

Tmx estrojen reseptörüne estrojenle yarışarak bağlanır. In vitro koşullarda estrojenin reseptöre bağlanma afinitesi tamoksifenden 100-1000 kat daha fazladır, dolayısıyla tamoksifenin meme kanserini inhibe edebilmesi için estrojenden 100-1000 kat fazla konsantrasyonda olması gerekir. Tamoksifenin bu özelliği premenopoz ve postmenopoz meme kanserinde endometrium üzerinde gösterdiği etkilerindeki farklılığı açıklamaktadır ve postmenopozda gözlenen endometrium üzerindeki olumsuz etkinin premenopoz döneminde görülmediği belirtilmektedir.²² D'Arailh ve ark., Tmx kulla-

nan premenopozal olgularda %20 oranında endometrial patoloji (polip ve hiperplazi) olduğunu belirtmişlerdir. 152 premenopozal olgunun incelendiği çalışmalarında izlemde 70 olguda vajinal sonografi kullanmış ve bunların 26'sında endometrial hipertrofi saptamışlardır. Bunlardan sonohisterografi ve histeroskopi ile incelenen 19 olgudan ise 11'inde polip ve 3'ünde hiperplazi saptamışlar.²³ Bizim çalışmamızda ise postmenopozal olgularda endometrial patoloji oranı premenopozal olgulara oranla daha fazla görülmesine rağmen bu farklılık istatistik analize yansımamıştır ve iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Klasik bilgiye aykırı gibi görünen bu durum çalışmamızdaki olgu sayımızın azlığına bağlanmıştır.

1996 yılında Daniel ve ark. tmx kullanan hastaların gelecekte rutin uterin kavite değerlendirilmesinin yapılması gerekebileceğini belirtmişlerdir.²⁰ Ancak günümüzde halen endometrium kanseri yönünden riskli grupların izlenmesinde süre veya yöntem ve tetkik konusunda önerilen veya yaygın kullanılan bir algoritma yoktur.^{12,24,25}

Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG) tamoksifen kullanan hastaların takibine ilişkin bildirisinde, yıllık pelvik muayene ve servikal sitoloji yapılması ve hastaların anormal vajinal kanama ve akıntı yönünden özellikle sorgulanmasını ve vajinal kanaması olması durumunda endometrial biyopsi yapılması önerilirken, diğer tanı ve tarama yöntemlerinin kullanımı doktorun insiyatifine bırakılmıştır.¹ Endometrium kanseri riskinden dolayı ve özellikle semptomatik olgularda, yine de bu önerilerden daha dikkatli ve sık değerlendirme yapılmasını öneren merkezler de vardır.^{10,26}

Bazı araştırmacılar ise tmx kullanmaya başlamadan önce hastaların taranması gerektiğini söylemektedir. Üç yıl boyunca 20 mg/gün tmx kullanan premalign ve malign lezyonu olan olguların %80'ninde tmx kullanımı öncesinde de bir endometrial patolojinin varolduğu belirlenmiştir.²⁷ Neven ve Vernaev. endometriumun tmx tedavisine başlanmadan önce TVUS veya histeroskopi ile değerlendirmeye başlanmasının ve semptomatik olmayan ve tedavi öncesi değerlendirmesi normal olan olgularda ise tmx tedavisinin ilk

2-3 yılında yıllık TVUS ile muayenesini, endometrial kalınlık saptanmalarında ise histeroskopi veya Salin infüzyon sonografi (SİS) uygulanmasını önermektedirler.¹⁷ Bizim çalışmamızda da tmx kullanım süresi dikkate alınmamıştır ve en az 3 aylık tmx kullanım süresi olan iki olgu da çalışmaya dahil edilmiştir.

Takipteki en önemli problem asemptomatik olan hastaların hangilerine invaziv girişim gerektiğinin tespitidir. Bu amaçla TVUS en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir ve ileri tetkik gerektiren hastaları seçmede kullanılmaktadır. Ancak birçok çalışmada da belirtildiği gibi bu yöntem gereğinden fazla invaziv işleme sebebiyet vermektedir.²⁸

Bu olguların izleminde TVUS ve gerektiğinde endometrial küretaj rutin olarak kullanılmaktadır. Ayrıca günümüzde tekniğin ve tecrübenin ilerlemesi ile salin infüzyon sonografi ve histeroskopi kullanımı artmıştır. Dilatasyon ve küretaj (D&C) uterin kavitenin tamamı konusunda bilgi verememesi nedeniyle TVUS postmenopozal kanaması olan semptomatik olgularda D&C ihtiyacını ve böylece invaziv işlemlerin oranını azaltmaktadır.

Basit, pratik ve hızlı bir tanı aracı olan TVUS'un endometrium takibinde ideal bir araç olacağı düşünülürken Tmx'ne bağlı subepitelde meydana gelen kistik olarak dilate olmuş glandlar ve etrafındaki yoğun stroma sonografide farklı yorumlamalara ve bunun sonucunda da yüksek yalancı pozitiflik ve gereğinden fazla invaziv girişim yapılmasına neden olabilmektedir.²⁸ Tmx kullanan hastalarda endometrium heterolog bir yapıya sahiptir ve özellikle de atrofik zeminde gelişen endometrial polip gibi fokal hiperplastik lezyonlar nedeniyle kör endometrial örneklemeler yanlış negatif sonuçları artırmaktadır.²⁹

TVUS ile yanlış pozitiflik oranı çok yüksektir.¹² Tamoksifen kullanan asemptomatik hastaları TVUS ile değerlendiren çalışmalarda TVUS'nin bu hasta grubu için yetersiz bir tarama yöntemi olduğu öne sürülmektedir^{28,30} ve semptomatik olgularda mutlaka ileri tetkik eklenmesi gereklidir.

TVUS'de eşik değer 8 mm olarak alındığında endometrial patoloji saptanmasında pozitif predik-

tif değer %31-100 gibi çok farklı sonuçlar elde edilmiştir.^{9,12,31}

Franchi ve ark. ise 9 mm'yi eşik değer olarak almış ancak bu değer üzerinde olan tüm olgulara D&C ve histeroskopik incelemeyi eklemiştir.⁸

Exacoustos ve ark. ise 10 mm endometrial kalınlığı eşik değer kabul ettiklerinde bu değer üzerinde mutlaka bir patoloji bulunduğunu belirtmişlerdir.¹⁵

Özşener ve ark.nın 104 postmenopozal tmx kullanan hastayla yaptıkları çalışma da tmx kullanan hastaların %51'inde endometrial kalınlığın 10 mm'den fazla olduğu ve bunların üçte birinde pre-malign ve malign patolojik bulguların görüldüğü bildirilmiştir.³²

Çalışmamızda, histopatolojisinde endometrial polip saptanan olguların tümünde TVUS ile EÇDK 8 mm ve üzerinde bulunmuştu.

Sonohisterografi, TVUS ile saptanan endometrial kalınlığın özellikle fokal sebebinin ortaya çıkarılması bakımından kullanılan bir diğer yöntemdir. Ancak bu yöntemde 5 mm'ye kadar olan patolojileri tespit edememektedir.³³ Intrakaviter kitlesel lezyonların tespitinde TVUS'ye üstün olduğu gösterilen SİS³⁴ bu hasta grubu için özellikle faydalı olabilir ve asemptomatik hastalarda diagnostik histeroskopi sayısını azaltabilir, ancak Güdücü ve ark. ise SİS'te intrakaviter lezyon tespit edilen hastalarda zaten TVUS ile de endometrial kalınlığın 5 mm'den fazla bulunmuş olması, SİS'in beklenen aksine bu hastalara ek bir fayda sağlamadığını ve diagnostik histeroskopi sayısını azaltmadıklarını belirtmişlerdir.²⁴

Bazı yazarlar endometrial kalınlığın arttığı hastalarda endometrial küretaj sonuçlarının atrofik endometrium olarak raporlandığını ve endometrial kalınlık artışının epitelyal hastalıktan ziyade stromal değişikliklere bağlı olduğunu öne sürmektedir.³⁵ Oysa Cohen ve ark.nın yayınladığı gibi atrofik zeminde gelişen fokal hiperplastik lezyonlar artış söz konusuysa bunlar endometrial biyopsi ile atlanabilir.²⁹

Güdücü ve ark., endometrium kalınlığı 5 mm'nin üzerinde olan ve Salin infüzyon sonografi

(SİS) ve histeroskopi ile endometrial polip saptanan 5 olgudan hiçbirinde Endometrial küretaj ile endometrial polip yakalanmadığını ve bu hastalarda yetersiz materyal, atrofik endometrium, endometrial fragmanlara ve proliferatif endometrium gibi negatif histopatolojik sonuçlar elde edildiğini bildirmişlerdir.²⁴ Bizim serimiz de bu sonuca benzer şekilde, son tanı olarak endometrial polip saptanan 5 olgudan sadece birinde aspirasyon yöntemi ile endometrial polip tanısı konulabilmişti.

Ancak ileri tetkik istemeyen olgularımızın da histeroskopik incelenme veya histerektomi uygulanması durumunda anormal patolojik sonuçlar artabilirdi.

Endometrial küretaj tek başına kullanıldığında değerlendirmenin yetersiz kalacağı düşünülerek TVUS ile kombine edilerek kullanılması yaygın ise de, Akhan ve ark. da D&C'nin endometrial kaviteyi tam olarak yansıtmaması ve TVUS'nin de yüksek orandaki yanlış pozitiflik oranları nedeniyle tmx kullanan olgularda endometrium izlenmesinde altın standart olarak histeroskopi uygulanmasını önermişlerdir.¹²

Tmx postmenopozal atrofik endometriumda proliferasyonu ve kistik değişiklikleri başlatmakta ve endometrium kalınlığına sebep olmaktadır. Fonksiyonel endometriumun 1-3 yıl arasında değişen bir sürede geliştiği öne sürülebilir.⁹ Aynı şekilde 1-3 yıldır tmx kullanan hastalarda histeroskopi sırasında görülen şüpheli alanların biyopsisi fonksiyonel endometrium olabilir. Bu da pozitif prediktif değeri düşürür ve gereğinden fazla invaziv işleme neden olur.⁹

Histeroskopi ve eşliğinde biyopsi postmenopozal kanaması olan ve postmenopozal 3 yıldan fazla tmx kullanan olgularda uygulanacak ilk diagnostik işlem olarak önerilmektedir. Premenopoz olgularda ise ultrasonografik anormallik saptanan ve/veya endometrium kanseri bakımından yüksek riskli olgularda uterin kanama olması durumunda önerilmektedir.³⁶ Ancak histeroskopik değerlendirmenin de endometrial patolojileri saptamada pozitif prediktif değeri %89'dur.⁹

Literatürde özellikle endometrial poliplerle beraber prekanseröz lezyonların bulunabildiği gös-

terilmiştir.^{6,9,10,36} Endometrial kavitede birden fazla lezyona sebebiyet verme potansiyeli olan tmx'nin³⁷ etkilerini bu lezyonlarını atlama potansiyeli olan dilatasyon ve küretaj veya pipelle biyopsisi gibi endometrial kavitenin yarısını örnekleyen tekniklere göre endometrial kavitenin doğrudan gözlenerek değerlendirilmesini ve biyopsi alınmasını sağlayan histeroskopinin tüm avantajlarına rağmen bazı endometrial patolojileri özellikle de polip üzerinde gelişmiş kanserleri atlayabildiği gösterilmiştir.³⁸ Histeroskopik inceleme ve biyopsinin tanısal değerini belirleyebilmek için ise kontrol olarak histerektomi yapılması gerekir. Cohen ve ark. histeroskopi ve histerektomiye karşılaştırdıkları 18 olguda ise histeroskopi ile tespit edilemeyen üç endometrial karsinomu histerektomi materyalinde saptamışlardır.³⁴

SONUÇ

Tmx tedavisi alan hastalar endometrial açıdan incelenmelidir fakat endometrium kanserinin pra-

tik uygulanabilir bir tarama testi yoktur. Yine de bu amaçlı düzenli olarak TVUS kontrolleri yapılmalı ve gereğinde endometrial örnekleme uygulanmalıdır.³⁹ Bu işlem de histeroskopi ya da klasik D&C şeklinde uygulanabilir.⁴ Erhan ve ark. endometrium kanserli 7 olgularında da tanıyı D&C ile koyduklarını bildirmişlerdir.⁴⁰ Ancak Deligdisch ve ark. ise D&C veya pipelleden ziyade histeroskopi olması gerektiği savunmaktadırlar.⁶ Üçüncü basamak sağlık kuruluşları dışında görev yapan veya histeroskopi konusunda yeterli tecrübeye sahip olmayan meslektaşlarımıza tmx kullanan olguların endometrial patoloji incelemelerinde TVUS ve endometrial küretajın yeterli olmadığı konusunu hatırlatmak isteriz. Bu nedenle düşüncemiz tmx kullanan olgularda hastaya bilgilendirme yapıldıktan sonra histerektomi dahil olmak üzere tüm tetkik ve tedavi seçenekleri ayrıntılı olarak sunulmalı ve hastanın tercihi ön planda tutulmalı ve son karar hastaya bırakılmadır.

KAYNAKLAR

1. ACOG Committee Opinion 336. Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107: 1475-8.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systematic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy. *Lancet* 1992;339:1-15.
3. Barakat RR. Tamoxifen and endometrial neoplasia. *Clin Obstet Gynaecol* 1996;39:629-40.
4. Keskin N, Salihoğlu Y, Topuz S. Tamoksifenin endometrium kanseri ile ilişkisi *Endokrinolojide Diyalog* 2007;1:22-5.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;351:1415-67.
6. Deligdisch L, Kalir T, Cohen CJ, de Latour M, Le Bouedec G, Panault-Llorca F. Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer *Gynecol Oncol* 2000;78:181-6.
7. Cheng W, Lin H, Torng P, Huang S. Comparison of endometrial changes among symptomatic tamoxifen-treated and nontreated premenopausal and postmenopausal breast cancer patients *Gynecologic Oncology* 1997;66:233-7.
8. Franchi M, Ghezzi F, Donadello N, Zanaboni F, Beretta P, Bolis P. Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: an independent predictor of endometrial disease *Obstet Gynecol* 1999;93:1004-8.
9. Akhan SE, İyibozkurt AC, Öztekin M, Delier H, Topuz S, Turfanda A. Tamoksifen kullanan asemptomatik postmenopozal meme kanserli hastalarda transvajinal ultrason ve histeroskopi bulgularının endometriyal histoloji ile karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2007;17:342-9.
10. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol oncol* 2004;94:256-66.
11. Perez EA. Safety profiles of tamoxifen and the aromatase inhibitors in adjuvant therapy of hormone-responsive early breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18 (Suppl 8):26-35.
12. Akhan SE, Büyükören A, Turfanda A, Bilgin M, İyibozkurt C. Comparison of the results of transvajinal ultrasonography and endometrial sampling in 21 postmenopausal symptomatic breast cancer patients who have used Tamoxifen. *T Klin Jinekoloj Obst* 2000;10:40-4.
13. Akercan F, Çırpan T, İtil İM, Yıldız S. Tamoksifen kullanan ve Transvajinal Ultrasonografi ile endometrial kalınlaşma saptanan kadınlarda endometrial hiperplazi görülme oranları. *Uzmanlık Sonrası Eğitim ve Güncel Gelişmeler Dergisi* 2005;2:210-3.
14. Haberal A, Erten A, Yencilek R, Çalıskan E, Narin MA. Tamoksifen kullanan meme kanserli postmenopozal olgularda, kemik mineral ve endometrium kalınlığının değerlendirilmesi. *Türk Fertilite Dergisi* 2002;10:240-5.
15. Exacoustos C, Zupi E, Cangi B, Chiaretti M, Arduini D, Romanini C. Endometrial evaluation in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen: an ultrasound, color flow Doppler, hysteroscopic and histological study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995;6: 435-42.
16. Hann LE, Giess CS, Bach AM, Tao Y, Baum HJ, Barakat RR. Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: correlation with clinical and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1997;68:657-61.
17. Neven P, Vernaev H. Guidelines for monitoring patients taking tamoxifen treatment *Drug Saf* 2000;22:1-11.
18. Timmerman D, Deprest J, Vergote I. Tamoxifen induced endometrial polyp *N Engl J Med* 1997;336:1389-90.

19. Konefka ES, Konefka T, Jassem J. The effects on tamoxifen on the female genital tract. *Cancer Treat rev* 2004;30:291-301.
20. Daniel Y, Inbar M, Bar-Am A, Peyser MR, Lessing JB. The effects of tamoxifen treatment on the endometrium. *Fertil Steril* 1996;65:1083-9.
21. Garuti G, Grossi F, Centinaio G, Sita G, Nalli G, Luerti M. Pretreatment and prospective assessment of endometrium in menopausal women taking tamoxifen for breast cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;132:101-6.
22. Çitil İ, İyibozkurt AC, Saygılı H Tamoksifen ve endometriyum üzerine etkisi Türkiye Klinikleri *J Gynecol Obst* 2006;16:53-7.
23. d'Arailh AS, Michy T, Pioud R, Dravet F, Classe JM. Uterine abnormalities in non menopausal women who received tamoxifen for breast cancer adjuvant therapy *Gynecol Obstet Fertil* 2007;35:1215-9.
24. Güdücü N, Turan C, Salepçi T. Tamoksifen kullanan asemptomatik postmenopozal hastalarda endometriyumun transvajinal ultrasonografi, salin infüzyon sonografi, histeroskopi ve endometrial küretaj ile değerlendirilmesi. *T Klin Jinekoloj Obstet* 2001;11:378-81.
25. Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH, Ten Hoor KA, Hollema H, Van der Zee AG. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol* 2001;97:855-66.
26. Chen P, Yang CC, Chen YJ, Wang PH Tamoxifen-induced endometrial cancer *Eur J Gynecol Oncol* 2003;24:135-7.
27. Berliere M, Charlese A, Galant C, Donnez J. Uterine side effects of tamoxifen: a need for systematic pretreatment screening. *Obstet Gynecol* 1998;91:40-4.
28. Mourits MU, Van der Zee AG, Willemse PH, Ten Hoor KA, Hollema H, De Vries EG. Discrepancy between ultrasonography and hysteroscopy in postmenopausal breast cancer patients using tamoxifen. *Gynecol Oncol* 1999;73:21-6.
29. Cohen I, Altaras MM, Shapira J, Tepper R, Cordoba M, Figer A, Zalel Y, Dror Y, Beyth Y. Different coexisting endometrial histological features in asymptomatic postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Gynecol Obstet Invest* 1997;43: 60-3.
30. Weaver J, McHugo JM, Clark TJ. Accuracy of transvaginal ultrasound in diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding on tamoxifen. *Br J Radiol* 2005;78:394-7.
31. Kedar RP, Bourne TH, Powles TJ, Collins WP, Ashley SE, Cosgrove DO, Campbell S. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomised breast cancer prevention trial. *Lancet* 1994;343: 1318-21.
32. Özşener S, Özoran A, İtil İ, Dikmen Y. Endometrial pathology of 104 postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen *Eur J Gynecol Oncol* 1998;19:580-3.
33. Markovitch O, Tepper R, Aviram R, Fishman A, Shapira J, Cohen I. The value of sonohysterography in the prediction of endometrial pathologies in asymptomatic postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol* 2004;94:754-9.
34. Cohen I, Azaria R, Bernheim J, Tepper R, Sharony R, Beyth Y. Comparison of endometrial pathologies collected by hysteroscopy and hysterectomy in postmenopausal breast cancer patients. *Eur J Gynecol Oncol* 2000;21:418-22.
35. Cecchini S, Ciatto S, Bonardi Mazotat A, Grazzini G, Pacini P, Muraca MG. Screening by ultrasonography for endometrial carcinoma in postmenopausal breast cancer patients under adjuvant tamoxifen. *Gynecol Oncol* 1996;60:409-11.
36. Taponeco F, Curcio C, Fasciani A, Giuntini A, Artini PG, Fornaciari G, Petraglia F, Genazzani AR. Indication of hysteroscopy in tamoxifen treated breast cancer patients. *J Exp Clin Cancer Res* 2002;21:37-43.
37. Neven P, Vergote I. Controversies regarding tamoxifen and uterine carcinoma. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998;10:9-14.
38. Timmerman D, Deprest J, Bourne T, Van den Berghe I, Collins WP, Vergote I. A randomized trial on the use of ultrasonography or office hysteroscopy for endometrial assessment in postmenopausal patients with breast cancer who were treated with tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:62-70.
39. Machado F, Rodriguez JR, Leon JP, Rodriguez JR, Parrilla JJ, bad L. Tamoxifen and endometrial cancer. Is screening necessary? A review of the literature. *Eur J Gynecol Oncol* 2005;26:257-65.
40. Erhan Y, Zekioglu O, Terek MC, Akman L, Özşaran A, Dikmen Y, Şendağ F. Adjuvan tamoksifen tedavisi alan meme kanserli hastalarda endometrial neoplazi: non-endometrioid alt gruplarının sunumu. *Ege Tıp Dergisi* 2005;44:101-5.

371