

# Tamoksifen Kullanan Asemptomatik Postmenopozal Meme Kanseri Hastalarda Transvajinal Ultrason ve Histeroskopi Bulgularının Endometriyal Histoloji ile Karşılaştırılması

COMPARISON OF ULTRASONOGRAPHY, HYSTEROSCOPY AND HISTOLOGY OF ENDOMETRIUM IN ASYMPTOMATIC POSTMENOPAUSAL BREAST CANCER PATIENTS TREATED WITH TAMOXIFEN

Dr. Süleyman Engin AKHAN,<sup>a</sup> Dr. Ahmet Cem İYİBOZKURT,<sup>a</sup> Dr. Mustafa ÖZTEKİN,<sup>a</sup>  
Dr. Hande DELİER,<sup>a</sup> Dr. Samet TOPUZ,<sup>a</sup> Dr. Abdullah TURFANDA<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İSTANBUL

## Özet

**Amaç:** Asemptomatik postmenopozal meme kanserli kadınlarda tamoksifen (TMK) kullanımının süresi ve endometriyal patoloji gelişimi arasındaki bağlantı ile bu hastaların takibinde transvajinal ultrasonun (TVUS) ve histeroskopinin yerini prospektif kesitsel bir çalışmada karşılaştırmalı olarak araştırmak.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışma grubu, hormon replasman tedavisi almamış, meme kanseri teşhisi menopozdan en az 1 yıl sonra konulmuş 55 asemptomatik kadından oluştu. Hastalar TMK kullanım süresine göre; TMK kullanmaya başlamayanlar (n=9), TMK'yi 1 yıldır (n=14), 3 yıldır (n=16) ve 5 yıldır (n=16) kullananlar olarak 4 gruba ayrıldı. Tüm hastalara sistemik ve jinekolojik muayene yapıldıktan sonra TVUS ve histeroskopi uygulandı. İstatistikler tek yönlü ANOVA,  $\chi^2$  eğitim için ve lineer regresyon analizi testleri ile yapıldı.

**Bulgular:** Endometriyum kalınlığı ile TMK kullanım süresinin uzunluğu arasında pozitif bir korelasyon saptandı. TVUS'un tüm hastalarda pozitif ve negatif prediktif değeri (PD) sırasıyla %90 ve %85 olarak hesaplandı. TMK kullanım süresi uzadıkça anormal histopatolojik bulguların sıklığının arttığı anlaşıldı (p=0.0008,  $\chi^2$  eğitim için=11.170). TMK kullanan hastaların %50'sinde (23/46) endometriyal patoloji tespit edilirken bunların %48'inde (22/46) endometriyal polip, polip saptananların %23'ünde (5/22) ise ek başka patolojilerin de varlığı gözlemlendi. Hiperplazi insidansının ise tedavi süresinin uzaması ile arttığı belirlendi (p=0.015,  $\chi^2$  eğitim için=5.868). Tüm hastalar göz önüne alındığında ise histeroskopinin pozitif ve negatif PD'si sırasıyla %89 ve %100 olarak hesaplandı.

**Sonuç:** Meme kanseri olan ve TMK kullanan hastalarda, tedavi süresinin artması ile endometriyal patolojilerin sıklığı da artmaktadır. Bu hastalarda TVUS'un teşhis gücü azalırken histeroskopinin artmaktadır. Özellikle uzun süreli TMK kullanan hastalarda endometriyal patolojilerin tanı ve tedavisinde histeroskopi öncelikli bir seçenek olarak düşünülmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Meme kanseri; endometriyum; histeroskopi; tamoksifen; ultrasonografi

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2007, 17:342-349

## Abstract

**Objective:** To analyze the relationship between duration of tamoxifen (TMX) use and emergence of endometrial pathologies and compare transvaginal ultrasonography (TVUS), hysteroscopy and histology of endometrium in asymptomatic breast cancer patients using tamoxifen in a prospective cross-sectional setting.

**Materials and Methods:** The study group comprised 55 asymptomatic breast cancer patients who had breast cancer diagnosed at least one year after natural menopause and who had not received hormone replacement therapy. The patients were divided into 4 groups according to the duration of TMX use: Patients who have not used but who are going to use TMX (n=9) and patients who have been using TMX for a year (n=14), for 3 years (n=16), and for 5 years (n=16). Gynecologic examination, transvaginal ultrasonography and hysteroscopy were performed on all patients. One-way ANOVA,  $\chi^2$  for trend and linear regression tests were performed during statistical analysis.

**Results:** There was a positive correlation between endometrial thickness and the duration of TMX use. Overall, the positive and negative predictive values (PV) of TVUS were 90% and 85%, respectively. The frequency of abnormal histopathologic findings of endometrium increased as the duration of TMX therapy increased (p=0.0008, chi-squared for trend=11.170). Endometrial pathologies were detected in 50% (23/46) of patients on TMX. 47.8% (22/46) of these had endometrial polyps, and 22.7% (5/22) of patients with polyps had additional pathologies in the same endometrial cavity. The frequency of hyperplastic lesions tended to increase with increased duration of therapy (p=0.015, chi-squared for trend=5.868). Overall, the positive and negative PV's of hysteroscopy were 88.8% and 100%, respectively.

**Conclusion:** We suggest that frequency of endometrial pathologies increases, the diagnostic power of TVUS decreases and that of hysteroscopy increases with longer duration of tamoxifen therapy.

**Key Words:** Breast neoplasms; endometriyum; hysteroscopy; tamoxifen; ultrasonography

Geliş Tarihi/Received: 31.01.2007 Kabul Tarihi/Accepted: 26.03.2007

Kasım 2003'te poster bildiri olarak FIGO Şilli Dünya Kongresi'nde sunulmuştur.

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Ahmet Cem İYİBOZKURT  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, İSTANBUL  
cemiyi@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

**T**amoksifen (TMK) kullanan meme kanserli hastalarda endometriyum kanseri riski genel popülasyona göre 1.3-7.5 kat daha fazladır.<sup>1</sup> Bu ortak etyolojik faktörler içerisinde endokrin olanlar ve de özellikle östrojenin her iki hastalığın oluşumunda önemli bir rol oynadığı

gösterilmiştir. Artmış östrojen düzeylerinin epitelyal çoğalmayı arttırdığı ve endometriyal dokuda progesteron reseptörü ekspresyonunu tetiklediği bilinmektedir.<sup>2</sup> Dietilstilbestrole benzeyen bir sentetik nonsteroidal antiöstrojen olan tamoksifen ise 1978'den beri postmenopozal kadınlarda östrojen reseptör pozitif meme kanserinin adjuvan tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır.<sup>2</sup> Tamoksifenin endometriyum üzerine etkisi vücutta var olan östrojen düzeylerine göre değişiklik göstermekte ve östrojen düzeyleri düşük olan postmenopozal kadınlarda bir östrojen agonisti gibi davranmaktadır.<sup>3</sup> Öte yandan tamoksifenin 1996 yılında bir karsinojen olduğu kabul edilmiş ve endometriyum kanseri riskini de arttırdığı ortaya net olarak konulmuştur.<sup>4</sup>

Tamoksifen kullanan meme kanserli hastalarda artmış endometriyum kanseri riskine rağmen endometriyum patolojilerinin nasıl takip edileceği halen üzerinde anlaşılammış bir konudur. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) yıllık jinekolojik muayene, Papanicolau smear testi ve vajinal kanama olması durumunda endometriyal biyopsi önerirken, Avrupada 2 veya 3 yıllık TMK kullanımdan sonra rutin jinekolojik muayenelere başlanması tavsiye edilmektedir.<sup>2</sup> Takipteki en önemli problem asemptomatik olan hastaların hangilerinin hangi kriterlerle invaziv işlem gerektirdiğinin tespitidir. Bu amaçla transvajinal ultrason (TVUS) en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir ve ileri tetkik gerektiren hastaları seçmede kullanılmaktadır. Ancak bir çok yayında da belirtildiği gibi bu yöntem gereğinden fazla invaziv işleme sebebiyet vermektedir.<sup>4</sup>

Sonohisterografi, çalışmalarda TVUS ile saptanan endometriyal kalınlığın özellikle fokal sebebini ortaya çıkarması ve TVUS'un gücünü artırması bakımından kullanılan diğer bir yöntemdir.<sup>5,6</sup> Ancak bu teknik de 5 mm'ye kadar olan patolojileri tespit edememektedir.<sup>5</sup>

Takipte kullanılan bir diğer metod da histeroskopidir. Histeroskopinin avantajı hastayı görsel olarak değerlendirme imkanı vermesi ve aynı endometriyal kavite içinde birden fazla lezyona sebep verebilme potansiyeli olan TMK'nin etkilerini bu lezyonları atlama potansiyeli olan dilatasyon ve küretaj veya pipelle biyopsisine göre

daha iyi değerlendirmesidir.<sup>7</sup> Tüm bu avantajlarına rağmen yayınlarda histeroskopinin bazı endometriyal patolojileri özellikle polip üzerinde gelişmiş kanserleri atlayabildiği gösterilmiştir.<sup>8,9</sup> Hastaya ek yük getiren bu işlemin hasta takibinde nasıl kullanılması gerektiği de halen netlik kazanmamıştır.

Bizim bu çalışmada amacımız TMK kullanım süresi ile endometriyal patoloji gelişimi arasındaki bağlantıyı araştırmak ve kendi asemptomatik hasta grubumuzun takibinde TVUS ile histeroskopinin karşılaştırmalı yerini belirlemektir. Ancak çalışmanın güvenilirliğini arttırmak için tanı modalitelerini tüm hastalarımızda altın standart olan histolojik tanı ile karşılaştırarak değerlendirdik.

## Gereç ve Yöntemler

### Hastalar

Çalışma grubu, üniversitemiz menopo polikliniğine temmuz 2001 ve nisan 2003 arasında başvuran, meme kanseri teşhisi doğal menopozdan en az 1 yıl sonra konulmuş, hormon replasman tedavisi (HRT) kullanmamış, asemptomatik kadınlardan oluşturuldu. TMK'ye başlamış hastaların kullandığı günlük doz en az 20 miligramdı. Tamoksifene premenopozal dönemde başlamış kadınlar, tamoksifeni 6 aydan kısa süredir kullanan veya günlük dozu 40 mg olan kadınlar ile vajinal kanama semptomu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma hakkında 87 hastaya detaylı bilgi verilmesine rağmen 55 tanesi çalışmaya katılmayı kabul ederek onam formunu imzaladı. Çalışma Helsinki deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapıldı ve etik kuruldan onay alındı.

Hastalar ilacın kullanım süresinin endometriyum üzerine etkilerinin değerlendirilebilmesi amacıyla TMK kullanım sürelerine göre 4 gruba ayrıldı:

Grup 1: TMK'i kullanmamış ancak başlayacak olan hastalar (n= 9)

Grup 2:1 yıldır TMK kullanan hastalar (n= 14)

Grup 3:3 yıldır TMK kullanan hastalar (n= 16)

Grup 4:5 yıldır TMK kullanan hastalar (n= 16)

Çalışma grubundaki tüm hastaların sistemik ve jinekolojik muayenesi yapılarak, PAP smear, kan biyokimyası, serum FSH ve LH düzeylerine bakıldı.

### Ultrason ile Değerlendirme

TVUS değerlendirilmeleri iki son sene asistanı tarafından yapıldı. Ölçümlerde 1995'te ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists) tarafından kabul edilen kurallar kullanıldı. Endometriyum değerlendirilirken her üç planda ölçümler yapıldı (anteroposterior, uzun aks ve semi-aksial). Endometriyal kalınlığa bakılırken ekojenik endometriyumun iki katmanı da ölçüldü. Eğer kavitede sıvı görülmüşse her katman ayrı ayrı ölçüldü. Ayrıca endometriyal kavitedeki sıvı varlığı ve düzensizlik varsa not edildi. Çalışmada TMK kullanan hastalarda TVUS ile saptanan patolojik endometriyum kalınlığı eşik değeri 8 mm olarak kabul edildi.

### Histeroskopi

Hastalara uygulanan tüm histeroskopiler genel anestezi altında iki deneyimli uzman doktor tarafından yapıldı. Servikal kanal Hegar bujileri yardımıyla 10 mm'ye kadar dilate edilerek 26 Fr sürekli akımlı yüksek frekans rezektoskop (K.Storz GMBH ve Co. Tuttlingen, Almany) ile histeroskopi uygulandı. Uterus kavitesi %5 mannitol ile giriş basıncı 70-80 mmHg civarında tutularak şişirildi ve histeroskopi sırasında tüm şüpheli lezyonların tedavisi yapılırken lezyon saptanmayan hastalardan da biyopsi alındı. Hastaların tamamı aynı gün içinde taburcu edildi.

Endometriyal hiperplazi açısından histeroskopide: (1) Artmış damarlanma, (2) Anormal damarlanma, (3) Artmış endometriyal kalınlık, (4) Homojen olmayan endometriyal rejenerasyon, (5) Kistik dilatasyon, (6) Polipoid gelişim, (7) Nekrotik bölge, ve (8) Gland ağzlarının düzensiz yerleşimi bulgularından biri varsa histeroskopi "şüpheli" olarak sınıflandırıldı.

### Çalışma Parametreleri

1. Hasta özellikleri (yaş, menopozal yaş, vücut kitle indeksi [VKİ], TMK kullanım süresi)
2. Serum FSH ve LH düzeyleri
3. Endometriyal kalınlık ve uterus hacmi
4. TMK kullanım süresi ile endometriyal kalınlık arasındaki bağlantı

5. Histopatolojik değerlendirme

6. Histeroskopi bulguları

7. TVUS ile ölçülen endometriyal kalınlık ile endometriyal patolojiler arasındaki bağlantı

### İstatistik

Veriler Microsoft Access'03 kullanılarak kaydedildi ve istatistik analiz SPSS® 12.0 programı ile yapıldı. Yaş, menopozal yaş, VKİ, uterus hacmi, endometriyal kalınlık, FSH ve LH düzeyleri arasındaki karşılaştırma "tek yönlü ANOVA", histopatolojik ve histeroskopik bulguların karşılaştırılması ise " $\chi^2$  eğitim için" testi kullanılarak yapıldı. TMK kullanım süresi ile endometriyal kalınlık arasındaki bağın araştırması için lineer regresyon analizi uygulandı. Analizlerde  $p$  değerinin  $<0.05$  olması anlamlı olarak kabul edildi.

### Bulgular

Gruplar arasında yaş, menopozal yaş, VKİ ve LH düzeyleri açısından herhangi bir fark saptanmadı (Tablo 1). FSH düzeylerinin TMK kullanım süresi uzadıkça azalma eğiliminde olduğu ancak bu değişikliğin anlamlı olmadığı belirlendi. Benzer olarak uterus hacminin anlamlı dereceye varmasa da ilaç kullanım süresi ile bağlantılı olarak arttığı gözlemlendi.

TMK kullanım süresi ile endometriyum kalınlığı arasında pozitif bir korelasyon olduğu ve uzun süre TMK kullanan kadınlarda endometriyumun anlamlı olarak daha kalın ölçüldüğü saptandı (Tablo 1). TMK kullanım süresi bir bağımsız faktör olarak alındığında regresyon denkleminin  $Y=3.845 + 0.122X$  olduğu görüldü (Pearson korelasyon katsayısı:0.437,  $p=0.02$ ). Endometriyal bir patoloji saptanan tüm 3. grup hastalarda endometriyal kalınlık 8 mm'nin üzerinde ölçülürken, patoloji sonucu basit hiperplazi gelen iki 4. grup hastada endometriyal kalınlığın 6 mm'den daha ince olduğu görüldü (Tablo 2). Endometriyum çift katman eşik kalınlığı 8 mm kabul edildiğinde, TVUS'un pozitif ve negatif PD'si sırasıyla %90 ve %85 olarak hesaplandı. Üçüncü grup hastalarda pozitif PD %100 iken 4. grup hastalarda pozitif ve negatif

**Tablo 1.** Postmenopozal 55 meme kanserli hastanın özellikleri.

Özellikler	TMK kullanmaya başlayacak yeni hastalar (n: 9)	1 yıldır TMK kullananlar (n:14)	3 yıldır TMK kullananlar (n:16)	5 yıldır kullananlar (n:16)	p	F
Yaş* (yıl)	60 (67-53)	57 (70-45)	60 (66-44)	53.5 (75-48)	0.721	0.447
Menopozal yaş* (yıl)	15 (18-2)	7 (23-2)	8 (18-2)	7.5 (28-1)	0.852	0.262
Vücut kitle indeksi * (kg/m <sup>2</sup> )	28 (32-23)	25 (32-20)	27 (33-20)	28.5 (34-23)	0.112	2.095
Tamoksifen kullanım süresi* (ay)	----	12 (15-10)	36.5 (42-32)	59.5 (65-56)	----	----
FSH ** (IU/ml)	41.44 ± 21.54	37.85 ± 18.11	27.68 ± 10.83	26.81 ± 14.28	0.058	2.665
LH ** (IU/ml)	21.88 ± 6.39	22.07 ± 8.38	17.75 ± 9.49	20.56 ± 11.06	0.581	0.659
Uterus hacmi** (cm <sup>3</sup> )	107.2 ± 49.3	117 ± 113.29	130.1 ± 77.81	130.5 ± 72.33	0.888	0.212
Endometriyal kalınlık** (mm/2)	5.55 ± 1.74	4.85 ± 2.47	9.43 ± 4.64	10.43 ± 6.66	0.004	4.972

\*: median (maksimum-minimum); \*\*: ortalama ± SD

**Tablo 2.** Endometriyal kalınlık için eşik 8 mm olarak kabul edildiğinde endometriyal lezyonlar için transvajinal ultrasonun teşhis gücü.

Endometriyal kalınlık	Yeni hastalar		Bir yıl		Üç yıl		Beş yıl	
	(n:9)	patolojik endometriyum	(n:14)	patolojik endometriyum	(n:16)	patolojik endometriyum	(n:16)	patolojik endometriyum
< 8 mm.	7	0	12	1	7	0	8	4
> 8 mm.	2	2	2	2	9	9	8	6
(+) prediktif değer	% 100		% 100		% 100		% 75	
(-) prediktif değer	% 100		% 92		% 100		% 50	

PD'ler yine sırasıyla %75 ve %50 olarak saptandı (Tablo 2).

TMK kullanım süresi uzadıkça endometriyumda saptanan anormal patolojik bulguların sıklığı da artmaktaydı (p=0.0008,  $\chi^2$  eğitim için=11.170). TMK kullanan hastaların %50'sinde (23/46) endometriyal bir patoloji saptandı. Bu patolojilerin %48'i (22/46) endometriyal polipti; ayrıca endometriyal polibi olan hastaların %23'ünde (5/22) buna ek ayrı bir patoloji tespit edildi.

Üçüncü grup hastalarda sadece bir adet basit hiperplazi saptanmasına rağmen, 4. grupta 5 basit hiperplazi ve bir adet de atipik hiperplazi görüldü (Tablo 3). Hiperplazi insidansının ise TMK kullanım süresinin uzaması ile arttığı gösterildi (p=0.015,  $\chi^2$  eğitim için=5.868). Dördüncü grupta endometriyal polip saptanan 9 hastanın 2'sinde polip yüzeyinde basit hiperplazi bulundu. Buna ek

olarak polibi olan hastaların birinde basit diğerinde ise aynı kavite içinde atipik hiperplazi olduğu saptandı.

Tüm hastalar göz önüne alındığında Tablo 4'te sonuçları detaylandırılan histeroskopinin endometrial patolojilerin teşhisindeki pozitif ve negatif PD'leri sırasıyla %89 ve %100 olarak hesaplandı. TMK kullanım süresinin artmasıyla histeroskopide patoloji saptanma sıklığının da arttığı anlaşıldı (p=0.001,  $\chi^2$  eğitim için=10.778). İkinci ve üçüncü grup hastalarda histeroskopinin pozitif PD'si şüpheli histeroskopik görüntülerin patoloji sonucunun fonksiyonel endometriyum gelmesi üzerine daha düşük saptandı (Tablo 5). Üç yıldır TMK kullanan bir hastada histeroskopide hiperplazi düşündürülen polip dışındaki endometriyumda görülen artmış damarlanma ve rejenerasyon alanına yapılan biyopside basit hiperplazi tanısı konuldu. Ancak poliple beraber şüpheli endometriyal bulguları olan diğer 3. grup

**Tablo 3.** Histopatolojik verilerin dağılımı.

	Endometriyal Histopatoloji	Yeni hastalar (n:9)		Bir yıl (n:14)		Üç yıl (n:16)		Beş yıl (n:16)	
Normal	Atrofik veya inaktif	8	%89	9	%64	5	%31	5	%31
	Fonksiyonel endometriyum			2	%14	2	%13		
Patolojik	Basit hiperplazi							2	(%13)
	Endometriyal polip	1	(%11)	3	(%22)	9	(%56)	9	(%56)
	+ basit hiperplazi					(1)		(3)	
	+ atipik hiperplazi							(1)	
	Toplam patolojik endometriyum	1	%11	3	%22	9	%56	11	%69

**Tablo 4.** Histeroskopi sonuçları.

Histeroskopik bulgular	Yeni hastalar (n:9)		Bir yıl (n:14)		Üç yıl (n:16)		Beş yıl (n:16)	
Atrofik endometriyum	8	(%89)	10	(%72)	5	(%31)	5	(%31)
Artmış damarlanma			(1)		(2)		(2)	
Artmış endometriyal kalınlık			(1)				(1)	
Homojen olmayan endometriyal rejenerasyon							(1)	
Şüpheli histeroskopik bulguları olan hasta sayısı	----		1	(%7)	2	(%13)	2	(%13)
Endometriyal polip	1	(%11)	3	(21%)	9	(%56)	9	(%56)
+ Endometriyal atrofi			(3)		(6)		(5)	
+ Artmış damarlanma					(3)		(4)	
+ Homojen olmayan endometriyal rejenerasyon					(1)		(1)	
Şüpheli histeroskopik bulgularla beraber endometriyal polip saptanan hastalar	----		----		[3]		[4]	
Histeroskopide lezyon saptanan hasta sayısı	1		4		11		11	

hastalarda biyopside fonksiyonel endometriyum saptandı.

Beş yıldır TMK kullanan 16 hastanın 6'sında şüpheli histeroskopik bulgulara rastlandı (Tablo 4). Histeroskopide polip saptanmayan 2 hastanın birinde artmış damarlanma ve homojen olmayan rejenerasyon, diğerinde ise artmış damarlanma ve endometriyal kalınlıkta artış görüldü. Her 2 hastanın biyopsisinde basit hiperplazi saptandı. Bu grupta endometriyal polip görülen 9 hastanın 4'ünde ek olarak şüpheli histeroskopik bulgular izlendi. Bu 4 hastada da biyopside biri atipik olmak üzere hiperplazi tespit edildi. Böylece şüpheli histeroskopik bulgular saptanan tüm 4. grup hastalarda biyopside endometriyal hiperplazi bulundu (Tablo 4).

Hastaların birinde rezektoskopun yerinden kaymasına bağlı olarak posterior forniks yaralanması oldu. Bu hastada histeroskopinin ardından tek

**Tablo 5.** Histeroskopinin teşhis gücü.

	Yeni hastalar (n:9)	Bir yıl (n:14)	Üç yıl (n:16)	Beş yıl (n:16)
(+) prediktif değer	%100	%60	%64.5	%100
(-) prediktif değer	%100	%100	%100	%100

sütür ile hemostaz sağlandı ve işlem sonrası takibinde bir sorunla karşılaşılmadı. Diğer hastalarda herhangi bir komplikasyona rastlanmadı ve tüm hastalar aynı gün taburcu edildi.

### Tartışma

TMK'ye bağlı gelişen endometriyal lezyonların doğal seyri halen iyi açıklanamamıştır. TMK'ye bağlı endometriyum kanseri gelişimi ise genetik hasar gören bir progenitor hücrenin klonal

büyümesine bağlanmıştır.<sup>10</sup> Kendisi direkt kanserojen olmasa da, östrojenin postmenopozal kadınlarda TMK'ye bağlı DNA hasarı oluşmuş hücrelerin çoğalımında bir promotör görevi gördüğüne inanılmaktadır.<sup>2,4,10</sup> Ayrıca TMK ile endometriyum kanseri arasındaki ilişkinin önceden varolan endometriyal patolojiler, kümülatif doz ve tedavinin süresinin uzunluğu ile bağlantılı olduğu birçok yayında gösterilmiştir.<sup>11,12</sup>

TMK tedavisi gören hastalarda endometriyum takibinin nasıl yapılacağı konusunda halen bir fikir birliği oluşmamıştır.<sup>2</sup> Basit, pratik ve hızlı bir tanı aracı olan TVUS'un endometriyum takibinde ideal bir araç olacağı düşünülürken, TMK'ye bağlı subepitelde meydana gelen kistik olarak dilate olmuş bezler ve etrafındaki yoğun stroma sonografide değişik ve akıl karıştırıcı bir takım görüntülere sebep olmakta; ve bunun sonucu da artmış yalancı pozitiflik ve gereğinden fazla invaziv girişim yapılmaktadır.<sup>4</sup> Kedar ve ark.<sup>13</sup> çalışmalarında yalancı pozitifliği azaltmak için TMK kullanan hastalarda yapılan TVUS'ta ileri tetkik için eşik değerini >8 mm olarak belirlemiş ve bu değer için pozitif PD'yi %100 olarak hesaplamıştır. TVUS'un özellikle endometriyal polipler için yüksek bir teşhis gücü vardır. Timmermann ve ark.<sup>9</sup> endometrial polipler için aynı eşik değerini kullanarak pozitif PD'yi %83 olarak vermişlerdir.

Uzun süreli TMK kullanımı ile endometriyal patolojilerin artışı Hann ve ark.nın<sup>14</sup> serisinde ele alınmış ve TMK'yi 5 yıl kullanmış olan kadınlarda endometrial patoloji insidansı %58 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da bu oran %69'dur ve literatür ile uyumludur. Franchi ve ark.nın<sup>15</sup> çalışmasında 27 ayın üzerinde TMK kullanan hastalarda endometriyal patoloji ve anormal histeroskopik bulguların arttığı gösterilmiştir. Biz de serimizde TMK kullanım süresi arttıkça TVUS ile ölçülen endometriyum kalınlığının artıp, pozitif ve negatif PD'nin azaldığını gözlemledik. Bu bulgularımız da literatür ile uyumludur.<sup>2,14</sup> Ayrıca çalışmamızda literatürle paralel olarak TMK kullanımının ilk 3 yılında

endometriyal hiperplazinin bu dönemde de sık rastlanan poliplere oranla nadir olduğunu, 5 yıldır TMK kullanan kadınlarda ise hiperplazi riskinin oldukça arttığını saptadık.<sup>16</sup> Ayrıca bu grupta endometriyal lezyonların, bazı diğer çalışmalarda da belirtildiği gibi, TVUS ile 8 mm'den ince ölçülen hastalarda da bulunabileceğini gördük.<sup>17</sup> Grup 4'teki hastaların ikisinde endometriyum kalınlığı 6 mm'den az olmasına rağmen bu hastalara biyopsiye basit hiperplazi tanısı konuldu. TVUS'un bu bağlamda negatif Prediktif değerinin azalması olası endometrial neoplazilerin atlanması anlamına gelebileceğinden, TVUS'un tarama amaçlı kullanımına dikkat etmek gerektiğini ortaya koymaktadır

TMK aynı endometriyal kavite içinde değişik tipte birden fazla lezyona sebep olabilmektedir.<sup>7</sup> Literatür de özellikle endometriyal poliplerle beraber prekanseröz lezyonların bulunabildiğine işaret etmektedir.<sup>7</sup> Bizim serimizde de endometrial poliplerle beraber premalign de olabilen lezyonların sıklığı %23 kadardı. Bu durum göz önüne alındığında dilatasyon ve küretaj ile pipelle gibi endometriyal kavitenin yarısından azını örnekleyen teknikler TMK kullanan hastalarda yeterli olmayabilir. Endometriyal kavitenin direkt olarak görülüp değerlendirmesini ve gereğinde biyopsi alınmasını sağlayan histeroskopi bu yüksek riskli hastalarda daha uygun gibi görülmektedir. Yine de histeroskopinin de limitasyonları vardır, literatürde kanser de dahil olmak üzere bazı endometriyal patolojileri atlayabildiği gösterilmiştir. Özellikle polip üzerinde gelişen kanserler polip görünümü dışında bir bulgu vermediğinden histeroskopi görsel olarak bunları atlayabilmektedir.<sup>8</sup>

Histeroskopi semptomatik olan veya endometriyum kalınlığı  $\geq$  8mm olan vakalarda sıklıkla kullanılmıştır. Ancak asemptomik vakalarda kullanımını yerleşmemiştir. Bu konuda Timmerman ve ark. tarafından 53 asemptomatik postmenopozal meme kanserli hastada yapılan ve ortalama TMK kullanım süresi 3 yıl olan bir randomize çalışmada endometriyal polipler için TVUS'un, TVUS +

sonohisterografinin ve ofis histeroskopinin pozitif PD'leri sırasıyla %83, %100 ve %91 olarak saptanmıştır.<sup>9</sup>

TVUS ve sonohisterografi endometriyal poliplerin tanısında en popüler metodlardır. Sonohisterografi lezyonu daha iyi ortaya koymasına ve hiperplazi ile endometriyal polip ayrımını daha iyi yapmasına rağmen benign ve malign arasındaki ayrımı yapamaz. Bu nedenle uzun süreli TMK kullanan yüksek riskli hastalarda kullanımının sınırlı olduğu iddia edilmiştir.<sup>18</sup>

Kendi serimizde 3. grup hastalarda histeroskopik olarak şüpheli olan görünümünün biyopsi sonuçları fonksiyonel endometriyum olarak geldiğinden histeroskopinin pozitif prediktif değeri düşük saptanmıştır. Bulgularımız Ceci ve ark.nın<sup>18</sup> araştırmasındaki bulgularla uyumaktadır. Postmenopozal 88 meme kanserli hastada yapılan bu çalışmada, 10 hastada fonksiyonel endometriyum saptanırken şüpheli bulguları olan 2 hastada kistik atrofi bulunmuştur. TMK postmenopozal atrofik endometriyumda proliferasyonu ve kistik değişiklikleri başlatmakta ve endometriyum kalınlığına sebep olmaktadır. Bizim sonuçlarımızdan fonksiyonel endometriyumun 1 ile 3 yıl arasında değişen bir sürede geliştiği öne sürülebilir. Bu nedenle 1-3 yıldır TMK kullanan hastalarda histeroskopi sırasında görülen şüpheli alanların biyopsisi fonksiyonel endometriyum olabilir. Bu da pozitif prediktif değeri düşürür ve gereğinden fazla invaziv işleme neden olur. Ancak 5 yıllık TMK kullanan kadınların sonuçlarına baktığımızda şüpheli alanlardan alınan biyopsilerin fonksiyonel endometriyum olmadığı ve anormal lezyonlar olduğu görülmüştür. Bu da TMK'nın östrojenik etkilerinin daha uzun süreli kullanımla arttığını göstermektedir.

Çalışmamız TMK kullanım süresinin uzamasıyla endometriyal lezyonların daha sıklıkla görüleceğini ve uzun süreli kullanımlarda (özellikle 3 yılı aşan) ise tanıda sadece TVUS'un yeterli bir modalite olmadığını göstermektedir. Bu hasta grubunda değerlendirme sürecine histeroskopi ve biyopsinin eklenmesi hastalarda endometriyal patolojilerin tanı ve tedavilerinin daha etkili yapılabileceği tezini de desteklemektedir.

## KAYNAKLAR

1. Konefka ES, Konefka T, Jassem J. The effects on tamoxifen on the female genital tract. *Cancer Treat Rev* 2004;30:291-301.
2. 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.
3. Cheng WF, Lin HH, Torng PL, Huang SC. Comparison of endometrial changes among symptomatic tamoxifen-treated and nontreated premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1997;66:233-7.
4. Mourits MJ, Van der Zee AG, Willemse PH, Ten Hoor KA, Hollema H, De Vries EG. Discrepancy between ultrasonography and hysteroscopy and histology of endometrium in postmenopausal breast cancer patients using tamoxifen. *Gynecol Oncol* 1999;73:21-6.
5. 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.
6. Garuti G, Celliani F, Grossi F, Colonnelli M, Centinaio G, Luerti M. Saline infusion sonography and office hysteroscopy to assess endometrial morbidity associated with tamoxifen. *Gynecol Oncol* 2002;86:323-9.
7. Neven P, Vergote I. Controversies regarding tamoxifen and uterine carcinoma. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998;10:9-14.
8. Colafranceschi M, Bettocchi S, Mencaglia L, van Herendael BJ. Missed hysteroscopic detection of uterine carcinoma before endometrial resection: report of three cases. *Gynecol Oncol* 1996;62:298-300.
9. 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.
10. Schlesselman J, Collins J. The influence of steroids on gynecologic cancers. In: Fraser IS, Jansen RPS, Lobo RA, Whitehead MI, eds. *Estrogens and progestogens in clinical practice*. London Edinburg, New York, Philadelphia, San Francisco, Sydney Churchill Livingstone; 1998. p.831-64.
11. 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* 2006; baskıda PMID:16678960.
12. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-88.

13. Kedar RP, Bourne TH, Powles TJ, et al. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomised breast cancer prevention trial. *Lancet* 1994;343:1318-21.
14. 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.
15. 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.
16. Ceci O, Bettocchi S, Mareello F, et al. Sonographic, hysteroscopic, and histologic evaluation of the endometrium in postmenopausal women with breast cancer receiving tamoxifen. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000;7:77-81.
17. Seoud M, Shamseddine A, Khalil A, et al. Tamoxifen and endometrial pathologies: A prospective study. *Gynecol Oncol* 1999;75:15-9.
18. Ceci O, Bettocchi S, Mareello F, et al. Hysteroscopic evaluation of the endometrium in postmenopausal women taking tamoxifen. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000;7:185-9.