

# Tamoksifen Kullanan Asemptomatik Postmenopozal Hastalarda Endometriumun Transvajinal Ultrasonografi, Salin İnfüzyon Sonografi, Histeroskopi ve Endometrial Küretaj İle Değerlendirilmesi

EVALUATION OF THE ENDOMETRIUM BY TRANSVAGINAL SONOGRAPHY, SALINE INFUSION SONOGRAPHY, HYSTEROSCOPY AND ENDOMETRIAL CURETTAGE IN ASYMPTOMATIC POSTMENOPAUSAL PATIENTS USING TAMOXIFEN

Nilgün GÜDÜCÜ\*, Cem TURAN\*\*, Taflan SALEPÇİ\*\*\*

\* Uz.Dr., Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,  
\*\* Doç.Dr., Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,  
\*\*\* Uz.Dr., Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Onkoloji Kliniği, İSTANBUL

## Özet

**Amaç:** Meme kanserli postmenopozal hastaların hormonal tedavisinde kullanılan tamoksifen, bir endometrial karsinojen olarak sınıflandırılmıştır. Ancak bu hasta grubunda endometrial patolojilerin tespit edilebilmesi için nasıl bir takip yapılması gerektiği konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Bu çalışmada hastanemiz onkoloji kliniğinde tamoksifen ile tedavi edilen postmenopozal hastalara ait endometrial patolojileri değerlendirdik.

**Çalışmanın Yapıldığı Yer:** Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi.

**Materyel ve Metod:** Bir yıldan daha uzun süredir tamoksifen kullanan asemptomatik postmenopozal hastalar transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ve salin infüzyon sonografi (SIS) ile değerlendirildi ve endometrial kalınlığın 5mm ve üzerinde ölçüldüğü hastalara histeroskopi ve endometrial küretaj yapıldı.

**Bulgular:** Tamoksifen kullanan 14 postmenopozal hastanın katıldığı çalışmada yedi hastada endometrial kalınlık TVUSG ile 5mm'nin üzerinde ölçüldü. Ondört hastaya çekilen SIS'lerde TVUSG'de endometrial kalınlığın 5mm'nin üzerinde ölçüldüğü yedi hastada bir sübmüköz myom, dört endometrial polip bulundu, bir hastada SIS ile kaçırılan endometrial polip histeroskopi ile yakalandı. Bir hastaya ise servikal stenoz nedeniyle SIS çekilemedi. TVUSG ile endometrial kalınlığın 5mm'nin altında ölçüldüğü hastalarda SIS ile ek bir patoloji saptanmadı. Histeroskopi ile endometrial polip tespit edilen beş hastanın hepsinde endometrial küretaj sonucu negatif geldi.

**Sonuçlar:** Tamoksifen kullanan hastalarda endometrial patolojilerde artış sözkonusudur, ancak bu hastalarda atrofik zeminde gelişen fokal hiperplastik lezyonlar endometrial küretaj ile kaçırılabilir. Bu nedenle bu hastalarda kullanılabilecek tarama yöntemlerini araştıran çalışmalarda altın standard olarak histeroskopiye almak gerekir.

**Anahtar Kelimeler:** Tamoksifen, Endometrium,  
Salin infüzyon sonografi, Histeroskopi  
T Klin Jinekoloj Obst 2001, 11:378-381

**Geliş Tarihi:** 20.01.2001

**Yazışma Adresi:** Dr.Nilgün GÜDÜCÜ  
Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,

## Summary

**Objective:** Tamoxifen is a drug used in the hormonal treatment of postmenopausal patients and has recently been classified as an endometrial carcinogen. Many techniques have been suggested for screening patients on tamoxifen for the development of endometrial abnormalities, but a consensus has not been reached yet.

**Institution:** Dr. Lütfi Kırdar Kartal Education and Research Hospital.

**Material and Method:** Asymptomatic postmenopausal patients receiving tamoxifen for more than one year were screened by transvaginal ultrasonography (TVUSG) and saline infusion sonography initially. Patients with an endometrial line measured as more than or equal to 5mm at TVUSG had hysteroscopy and than endometrial curettage.

**Results:** 14 asymptomatic postmenopausal patients receiving tamoxifen participated the study and seven of them had an endometrial line more than or equal to 5mm at TVUSG. These 14 patients are also screened by SIS and in seven patients that had an endometrial line more than or equal to 5mm at TVUSG, 4 endometrial polyps and 1 submucous myoma have been detected. One polyp that has been missed by SIS was diagnosed at hysteroscopy. One patient was unable to undergo SIS due to cervical stenosis. In patients that had an endometrial line less than 5mm, no further pathology has been detected by SIS. All of the patients diagnosed to have endometrial polyp at hysteroscopy had negative endometrial curettage results.

**Conclusion:** Endometrial pathologies are increased in postmenopausal patients using tamoxifen, but focal hyperplastic lesions developing at an atrophic background can be easily missed by endometrial curettage. Therefore studies designed to find out the screening methods for the development of endometrial pathologies should use hysteroscopy as the gold standard.

**Key Words:** Tamoxifen, Endometrium,  
Saline Infusion Sonography, Hysteroscopy

T Klin J Gynecol Obst 2001, 11:378-381

Kadın kanserleri arasında ilk sırayı meme kanseri alır. Seksenbeş yıl yaşayan bir kadının hayatboyu meme kanseri olma riski %12'dir, yani her sekiz kadından birinde meme kanseri gelişmesi beklenir (1). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 1978 yılında onaylanan ve önceleri sadece metastatik meme kanserli postmenopozal hastaların tedavisinde kullanılan tamoksifen, artık her yaşta hem erken, hem de ileri evre meme kanserli kadınların hormonal tedavisinde endikedir (2). Günümüzde önerilen tedavi süresi beş yıldır, bu reküransi %50 ve yıllık ölüm oranını %28 azaltır (2).

Tamoksifen genellikle iyi tolere edilir, ancak menopozal semptomlar, atrofik vajinit, kilo alımı, tromboembolizm, katarakt ve endometrial neoplazmlar gibi yan etkileri de mevcuttur. Hatta tamoksifen kullanımına bağlı over kisti geliştiği bildirilmiştir (3). Tamoksifenin meme kanseri gelişme riski yüksek hastalarda da profilaksi amacıyla kullanılmasıyla birlikte bu yan etkilere maruz kalan hasta sayısının da artması beklenmektedir (4).

Tamoksifen bir endometrial karsinojen olarak sınıflandırılmıştır (5). Tamoksifen kullanan postmenopozal hastalarda endometrium kanseri ve diğer endometrial patolojiler açısından takibin nasıl yapılması gerektiği konusunda bir fikir birliğine varılamamıştır. Biz de hastanemiz onkoloji kliniğinde takip edilen ve tamoksifen kullanan postmenopozal hastalarda endometriumun değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmaya ait ilk sonuçları yayınlamak istedik.

### Materyel ve Metod

Ocak ve Mayıs 2000 tarihleri arasında hastanemiz onkoloji polikliniğine başvuran ve bir yıldan daha uzun süredir tamoksifen kullanan 14 asemptomatik postmenopozal hasta çalışmaya dahil edildi ve her hastadan çalışma öncesi rıza beyanı alındı. Her hastanın yaşı, gravidası, paritesi, menopozda olduğu süre, tamoksifen kullanma süresi, diğer sistemik hastalıkları ve ilaç kullanımı araştırıldı. Menopoz bir yıldan daha uzun süre menstüasyon görmemiş olmak olarak tanımlandı.

Her hastadan servikal smear alındı. Spekulum muayenesi ve bimanuel muayeneyi takiben 14 hastanın hepsine 6,5 mHz vajinal prob ile transvajinal ultrasonografi (TVUSG) yapıldı ve ardından salin infüzyon sonografi (SİS) çekildi. SİS için hasta litotomi pozisyonunda masaya yatırıldı ve vajene steril plastik spekulum yerleştirildi, vajen %10'luk polivinilprolidon iyot solüsyonu ile temizlenip, inseminasyon kanülü fundusa kadar ilerletildi ve spekulum çıkarıldı. Elli cc'lik enjektöre çekilen steril salin solüsyonu yavaşça kaviteye verildi ve yeterli distansiyon oluştuğunda infüzyona son verildi. Ertesi gün endometrial kalınlığın 5mm'den fazla olduğu hastalara, 30° açılı teleskop ve distansiyon için CO<sub>2</sub> kullanılarak diagnostik histeroskopi ve bunu takiben keskin küretle endometrial küretaj yapıldı. Histeroskopi esnasında lokal veya genel anestezi uygulanmadı. Hastaların hiçbiri bu işlemler için interne edilmedi, çalışmaya katılmayı reddeden hasta olmadı.

**Tablo 1.** Tamoksifen kullanan asemptomatik postmenopozal hastaların demografik özellikleri (n=14)

Yaş ortalaması	54.7±11.6 SD
Gravida ortalaması	3.7±1.5 SD
Parite ortalaması	2.5±1.1 SD
Menopoz ortalaması	9.5±7.6 SD
Tamoksifen kullanılan süre ortalaması	2.5±1.7 SD
Hipertansiyon	5
Diabetes Mellitus	1
Appendektomi	2
Kalp hastalığı	2

### Bulgular

Çalışmadaki hastaların yaş ortalaması 54,7±11,6 SD (yaşları 41 ile 72 arasındaydı), gravida ortalaması 3,7±1,5 SD (gravidaları altı ile bir arasındaydı), parite ortalaması 2,5±1,1 SD (pariteleri dört ile bir arasındaydı), menopozda olunan yıl ortalaması 9,5±7,6 SD (menopoz süresi 18 ay ile 25yıl arasındaydı), tamoksifen kullanım süresi ortalaması 2,5±1,7 SD (tamoksifen kullanılan süre bir ile yedi yıl arasındaydı). Hastalara ait demografik özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Bir hastanın servikal smear sonucu ASCUS (Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler) olarak geldi. Bu hastada aynı zamanda SİS ve histeroskopi ile endometrial polip tespit edildi, ancak endometrial küretaj sonucu endometrial fragmanlar olarak geldi (negatif endometrial küretaj) ve hasta kanser korkusu nedeniyle kendi isteği ile histerektomi oldu. Histerektomi piyesinin patolojik incelemesinde endometrial polip dışında anormal patolojik bulguya rastlanmadı. Diğer hastaların smear sonuçlarında patolojik bir bulguya rastlanmadı.

TVUSG'de 14 hastadan yedisinde endometrial kalınlık 5mm ve üzerinde ölçüldü. TVUSG ile endometrial kalınlığın ölçülemediği hasta olmadı. TVUSG'de endometrial kalınlığın 5mm'nin altında ölçüldüğü hastaların hiçbirinde SİS ile anormal bir patolojik bulguya rastlanmadı, ancak bir hastaya servikal stenoz nedeniyle SİS çekilemedi. TVUSG'de endometrial kalınlığın 5mm'nin üzerinde bulunduğu yedi hastada SİS sonuçları dört hastada endometrial polip, bir hastada sübmüköz myom, bir hastada düzenli ve bir hastada düzensiz endometrial kavite olarak bulundu.

Histeroskopi yapıldığında SİS ile tespit edilen tüm endometrial poliplerin endometrial polip ve sübmüköz myomun da sübmüköz myom olduğu, SİS'de düzensiz kavite olarak değerlendirilen hastanın ise endometrial polipi olduğu anlaşıldı. TVUSG'de endometrial kalınlığın 11mm ölçüldüğü ve SİS'i normal olarak değerlendirilen hastada ise histeroskopi ile intrauterin sineşiler bulundu (Tablo 2).

Endometrial küretaj ile hiçbir hastada endometrial polip yakalanamadı, bu hastalarda yetersiz materyal, atrofik endometrium, endometrial fragmanlar ve proliferatif endometrium gibi negatif histopatolojik sonuçlar alındı (Tablo 2).

**Tablo 2.** TVUSG ile endometrial kalınlığın 5mm'den fazla ölçüldüğü hastalara ait TVUSG, SİS, histeroskopi ve endometrial küretaj sonuçları (n=7)

TVUSG	SİS	Histeroskopi	Endometrial Küretaj
12mm	E.Polip	E.Polip	Endometrial Fragmanlar
8mm	Sübmüköz Myom	Sübmüköz Myom	Endometrial Fragmanlar
30mm	E.Polip	E.Polip	Endometrial Fragmanlar
11mm	Düzenli	Intrauterin Sineşi	Endometrial Fragmanlar
30mm	E.Polip	E.Polip	Atrofik Endometrium
11mm	E.Polip	E.Polip	Proliferatif Endometrium
8mm	Düzensiz	E.Polip	Yetersiz Materyal

### Tartışma

Tamoksifen kullanan postmenopozal hastalarda endometrial patolojilerin, özellikle de endometrial karsinom gelişme riskinin yüksek olduğu bilinmektedir, ancak nasıl bir takip yapılması gerektiği konusunda fikir birliği oluşmamıştır. Bu hastaların takibinde endometrial küretaj, salin infüzyon sonografi, TVUSG ve histeroskopi kullanılmaktadır.

Cohen ve ark. tamoksifen kullanan hastalarda endometriumun heterolog bir yapıya sahip olduğunu, özellikle de atrofik zeminde gelişen endometrial polip gibi fokal hiperplastik lezyonlar nedeniyle kör endometrial örneklemenin yanlış negatif sonuçları artırdığını göstermiştir (6). Bizim çalışmamızda da histeroskopi ve SİS ile tespit edilen endometrial poliplerden hiçbirinin endometrial küretaj ile yakalanmadığı görüldü. Seoud ve ark.'nın 80 hastayı TVUSG ve endometrial küretaj ile (tamoksifen kullanmaya başlamadan önce ve bundan sonra her altı ayda bir) takip ettikleri bir çalışmada, altı hastada endometrial polip ve üç hastada endometrial hiperplazi gibi benign lezyonlar, bir hastada ise karsinom geliştiği görüldüğü ve karsinom gelişen hastada endometrial kalınlığın 3mm olduğu rapor edilmiştir (7). Ancak bu hastalara SİS veya histeroskopi yapılmış olsa anormal patolojik bulgular artabilirdi.

Endometrial küretaj tek başına kullanıldığında değerlendirmenin yetersiz kalacağı düşünülerek bazı çalışmalarda TVUSG ile kombine edilerek kullanılmıştır. Yüzonbir (111) postmenopozal hastanın tamoksifen ve plasebo almak üzere randomize edildiği bir çalışmada, tamoksifen kullanan hastalarda ortalama endometrial kalınlığın plasebo alanların iki katı olduğu görülmüş ve endometrial kalınlığın 8mm'nin altında olmasının endometrial patolojilerin tespitinde %100 pozitif prediktif değere sahip olduğu sonucuna varılmıştır (8). Özşener ve ark.'nın 104 postmenopozal tamoksifen kullanan hastayla yaptıkları çalışmada da tamoksifen kullanan hastaların %51'inde endometrial kalınlığın 10mm'den fazla olduğu ve bunların üçte birinde prealign ve malign patolojik bulgular görüldüğü bildirilmiştir (9). Bizim çalışmamızda 12 hastadan yedisinde anormal patolojik bulgu tespit edildi, ancak hiçbir hastada malign patolojiye rastlanmadı. TVUSG ve endometrial küretajı bir-

likte kullanan başka yazarlar, endo-metrial kalınlığın arttığı hastalarda endometrial küretaj sonuçlarının atrofik endometrium geldiğini ve endometrial kalınlık artışının epitelyal hastalıktan ziyade stromal değişikliklere bağlı olduğunu öne sürmüştür (10,11). Oysa Cohen ve ark.'nın yayınladığı gibi atrofik zeminde gelişen fokal hiperplastik lezyonlar artış sözkonusuysa bunlar endometrial biopsi ile atlanmış olabilir (6). Tamoksifen kullanan asemptomatik hastaları TVUSG ile değerlendiren çalışmalarda, TVUSG'nin bu hasta grubu için yetersiz bir tarama yöntemi olduğu bulunmuştur (12,13).

Endometrial kavitenin değerlendirilmesi için bir tanı ve tarama testi olarak 1986 yılında kullanılmaya başlanan SİS artık daha sık kullanılmaktadır (14). Intrakaviter kitlesel lezyonların tespitinde TVUSG'ye üstün olduğu gösterilen SİS (15), bu hasta grubu için özellikle faydalı olabilir ve asemptomatik hastalarda diagnostik histeroskopi sayısını azaltabilir. Bizim hasta sayımız herhangi bir istatistiksel sonuca varmak için yetersizdir, ancak SİS'te intrakaviter lezyon tespit edilen hastalarda zaten TVUSG ile de endometrial kalınlığın 5mm'den fazla bulunmuş olması, SİS'in beklenenin aksine bu hastalara ek bir fayda sağlamadığını ve diagnostik histeroskopi sayısını azaltmadığını söyleyebiliriz.

Tamoksifen kullanan hastalarda histeroskopinin ve histeroskopik biopsinin tanısal değerini belirleyebilmek için altın standard olarak histerektomiye almak gerekir, ancak bu şekilde yapılacak bir çalışma etik olmayacağı için kısıtlı sayıda hastayla yapılan ve randomize olmayan çalışmaların sonuçları yayınlanabilmektedir. Cohen ve ark.'nın 18 hastada histeroskopi ve histerektomiye karşılaştırdığı çalışmada da, histeroskopi ile tespit edilemeyen üç endometrial karsinom histerektomide yakalanmıştır (16).

Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Koleji'nin (ACOG) tamoksifen kullanan hastaların takibine ilişkin son bildirisinde yıllık pelvik muayene ve servikal sitoloji yapılması ve hastaların anormal vajinal kanama ve akıntı yönünden özellikle sorgulanması önerilmiş, diğer tanı ve tarama yöntemlerinin kullanımı hastayı takip eden hekimin insiya-tifine bırakılmıştır (17).

Bazı çalışmacılar ise tamoksifen kullanmaya başla-

madan önce hastaların taranması gerektiğini söylemektedir. Üç yıl boyunca günde 20mg tamoksifen alan 264 hastanın tamoksifen öncesi ve sonrası TVUSG ve endometrial küretaj ile değerlendirildiği çalışmada premalign ve malign lezyonu olan hastaların %80'inde tamoksifen öncesinde de bir endometrial patolojinin var olduğu görülmüştür (18).

Hasta sayısının çok olduğu ve hastaları histeroskopiye altın standard olarak değerlendiren çalışmalar ile SİS, TVUSG ve endometrial küretajın etkinliğinin daha doğru olarak değerlendirileceğine inanıyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. American Cancer Society. Cancer facts and figures-1998. Atlanta (GA): The Society; 1998.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Lancet 1998; 351:1415-67.
3. Turan C, Ünal O, Dansuk R, Güzelmeriç K, Cengizoglu B, Esim E. Successful management of an ovarian hyperstimulation in a premenopausal breast cancer patient receiving tamoxifen with cotreatment of GnRH-agonist. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol (basım-da).
4. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanagh M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst 1998; 90:1371-88.
5. International Agency for Research on Cancer (IARC): Tamoxifen. IARC Monographs 1996; 66:274-365.
6. Cohen I, Altaras MM, Shapira J, Tepper R, Cordoba M, Figer A, et al. Different coexisting endometrial histological features in asymptomatic Postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. Gynecol Obstet Invest 1997; 43:60-3.
7. Seoud M, Shamseddine A, Khail A, Salem Z, Saghir N, Bikhazi K, et al. Tamoxifen and endometrial pathologies: a prospective study. Gynecol Oncol 1999; 75:15-9.
8. 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 randomized breast cancer prevention trial. Lancet 1994; 343:1318-21.
9. Özşener S, Ozoran A, İtil İ, Dikmen Y. Endometrial pathology of 104 postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. Eur J Gynecol Oncol 1998; 19:580-3.
10. Cecchini S, Ciatto S, Bonardi, Mazotta 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.
11. Goldstein SR. Unusual ultrasonographic appearance of uterus in women receiving tamoxifen. Am J Obstet Gynecol 1994; 170:447-51.
12. Love CDB, Muir BB, Scrimgur JB, Leonard RCF, Dillon P, Dixon JM. Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and evaluation of the role of endometrial screening. J Clin Oncol 1999; 17:2050-54.
13. 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.
14. Randolph JR, Ying YK, Maier DB, et al. Comparison of real time ultrasonography, hysterosalpingography and laparoscopy/hysteroscopy in the evaluation of uterine abnormalities and tubal patency. Fertil Steril 1986; 49:828-32.
15. O'Connell LP, Fries MH, Zerigue E, Brehm W. Triage of abnormal postmenopausal bleeding. A comparison of endometrial biopsy and transvaginal sonohysterography versus fractional curettage with hysteroscopy. Am J Obstet Gynecol 1998; 178:956-61.
16. 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(4):418-22.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion: tamoxifen and endometrial cancer. No 169; February 1996.
18. 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.