

# Tamoksifen ve Endometriyum Üzerine Etkileri

## TAMOXIFEN AND ITS EFFECTS ON ENDOMETRIUM

Dr. İlknur ÇİTİL,<sup>a</sup> Dr. A. Cem İYİBOZKURT,<sup>a</sup> Dr. Halil SAYGILI<sup>a</sup>

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

### Özet

Kadınlarda kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yeralan meme kanserinin adjuvan tedavisinde kullanılan trifeniletilen yapısında ve östrojen reseptörü için mikst agonist-antagonist özellikleri olan tamoksifen, en önemli yan etkilerini endometriyum üzerine göstermektedir. Premenopozal kadınlarda pek olumsuz etkileri olmayan tamoksifen, postmenopozal kadınlarda kullanım süresi ve kümülatif doza bağlı olarak endometrial polip, endometrial hiperplazi, endometrial malignitelere sebep olabilmektedir. Diğer bir önemli nokta ise tamoksifen kullanan hastalarda endometriyumun ve hatta bir polibin farklı yerlerinde farklı patolojilere eş zamanlı sebep olabilmektedir. Tamoksifen kullanan hastaların jinekolojik takipleri konusunda tam bir fikir birliğine varılmamıştır. Halen nispeten geçerli olan ve bizim de kliniğimizde uyguladığımız protokol asemptomatik kadınlarda yıllık kontrol, semptomları olan kadınlarda endometrial örnekleme yapmaktır. Tamoksifen kullanımının kesilmesi için gereken mutlak endikasyonlar ise endometriyumda atipik hiperplazi veya kanser varlığının saptanmasıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Tamoksifen, endometrial polip, meme kanseri, endometrial takip

### Abstract

Endometrium is the most negatively affected tissue of the body by tamoxifen, used in adjuvant treatment of breast cancer which ranks second only to lung cancer in terms of risk of mortality. Having a mixed agonistic-antagonistic actions on estrogen receptors, tamoxifen is a triphenylethylene derivative. Although having mild effects in premenopausal women, tamoxifen may give rise to endometrial polyps, hyperplasia and even cancer in postmenopausal women depending on the duration of use and the cumulative dose. An endometrium or a polyp of a patient using tamoxifen may harbor different pathologies simultaneously. There is no universal consensus on how to manage the gynecologic follow-up of these patients. Currently, we perform a yearly endometrial surveillance for asymptomatic and an endometrial curettage for symptomatic women. Absolute indications for stopping the drug are pathologic demonstration of atypical hyperplasia or endometrial cancer.

**Key Words:** Tamoxifen, endometrial polyp, breast cancer, endometrial surveillance

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2006, 16:53-57

**M**eme kanseri kadınlarda görülen tüm kanserlerin üçte birini oluşturmakta ve kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Geçtiğimiz 50 yıl içinde insidans önemli ölçüde artmış olsa da, mortalite hızı azalmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her 8 kadından birinin meme kanseri olacağı tahmin edilmektedir.<sup>1</sup>

Meme kanseri tanı konulduğu andan itibaren bir sistemik hastalık olarak kabul edilir. Bu nedenle meme kanserinin yönetiminde cerrahi ve ardından gerekiyorsa radyoterapi ve adjuvan tedavinin mutlaka uygulanması gerekir. Radyoterapi ile bölgesel kontrol sağlanırken, adjuvan medikal tedavi ile sistemik kontrol sağlanır.<sup>2</sup> Meme kanserinde adjuvan tedaviyi kemoterapi ve hormonal tedavi (tamoksifen) oluşturur. Tamoksifen veya multipl kemotöröpötik ajanlarla yapılan adjuvan sistemik tedavi ile rekürens oranı %30 oranında azalmaktadır. Günümüzde genel olarak kabul gören yaklaşım lenf nodu pozitif ve östrojen reseptörü pozitif olan premenopozal kadınlara ve lenf nodu pozitif veya negatif östrojen reseptörü pozitif olan post-

Geliş Tarihi/Received: 12.07.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 03.01.2006

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

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

menopozal meme kanseri olgularına tamoksifenin oral yoldan günde 20 mg ve 5 yıl süre ile uygulanmasıdır.<sup>3</sup> Bu şekilde yıllık rekürens riski %50, yıllık ölüm riski %25 oranında azalmaktadır.<sup>4</sup>

Her ilaçta olduğu gibi tamoksifen tedavisinin meme kanseri üzerine tartışılmaz olumlu etkileri varken, jinekolojik organlar üzerinde bir takım önemli yan etkileri vardır. Tamoksifen en önemli yan etkilerini endometriyum üzerinde göstermektedir. Endometriyal hiperplazi, polip, karsinom ve sarkom dahil olmak üzere tüm endometriyal patolojiler tamoksifen tedavisi alan postmenopozal meme kanserli hastaların %36'sında görülmektedir.<sup>5-8</sup>

### **Tamoksifenin Etki Mekanizması ve Fizyolojik Etkileri**

Tamoksifen, trifeniletelen yapısında mikst agonist-antagonist özellikleri olan antiöstrojenik bir bileşiktir. Tamoksifen östrojen reseptörüne östrojenle yarışarak bağlanır. İn vitro koşullarda östrojenin reseptöre bağlanma afinitesi tamoksifenden 100-1000 kat daha fazladır, dolayısıyla tamoksifenin meme hücrelerini inhibe edebilmesi için östrojenden 100-1000 kat fazla konsantrasyonda olması gerekir.<sup>9,10</sup> Tamoksifen-östrojen reseptör kompleksinin östrojenik yani agonist ya da antiöstrojenik yani antagonist etki göstereceği o spesifik hücre içindeki promotör (koaktivatör) elementlerin varlığına bağlıdır. Tamoksifen meme hücrelerinde antagonist etkiler gösterirken, endometriyum üzerinde agonist etki göstermektedir.<sup>9,10</sup> Tamoksifenin bu karakteristik özellikleri, neden premenopoz ve postmenopoz meme kanserinde tamoksifenin endometriyum üzerine olan etkilerinin farklılık gösterdiğini açıklamaktadır.

### **Premenopozal Dönemde Meme Kanseri ve Tamoksifen**

Tamoksifenin östrojen konsantrasyonuna bağlı olarak postmenopozal kadınlarda endometriyum üzerine agonistik etki göstererek tüm endometriyal patolojilerin görülme insidansını arttırdığı düşünülmektedir. Öte yandan serum estradiol (E2) düzeylerinin normal olduğu premenopozdaki kadınlarda bu etki gözlenmez. Bu konuda en çok yol

gösteren çalışma meme kanseri kemoprevansiyon çalışmasına alınan premenopozal kadınlardan elde edilen bilgilerdir. Bu çalışma neticesinde tamoksifenin östrojenden zengin ortamda olumsuz etkilerinin olmadığı gösterilmiştir.<sup>11</sup> Ancak vakaların %50 sinde tamoksifen kullanımı ile sikluslar irregüler, oligomenoreik veya amenoreik olmaktadır. Premenopozal dönemde uzun süredir tamoksifen kullanan amenoreik hastalar serum E2 düzeyleri ve USG'de endometriyum kalınlığı birlikte dikkate alınarak değerlendirilmelidir.<sup>11,12</sup>

### **Postmenopozal Dönemde Meme Kanseri ve Tamoksifen**

Postmenopozal meme kanserinde tamoksifenin endometriyum etkilerini araştıran literatürde 100'ü aşkın çalışma bulunmaktadır ve bu konudaki çok fazla literatür klinisyen için kafa karıştırıcı olmuştur. American College of Obstetricians & Gynecologists (ACOG) tarafından 2000 yılında yayınlanan bildiride, tamoksifenle tedavi edilen asemptomatik postmenopozal meme kanserli hastaların endometriyum izlemlerinin nasıl olacağını araştıran prospektif çalışmaların kesin bir tarama yöntemi oluşturmak için yetersiz olduğu açıklanmıştır.<sup>13-16</sup> Tamoksifen kullanan postmenopozal kadınların jinekolojik takiplerinin nasıl olacağı konusunda son yıllarda yayınlanan derlemeler yol gösterici olmuştur.<sup>17-19</sup>

Tamoksifenin endometriyum üzerindeki etkileri, kullanım süresine, maruz kalınan kümülatif doza, vaginal kanama/akıntı gibi semptomların varlığına ve önceden endometriyal patoloji varlığına bağlıdır.

Tamoksifen kullanım süresi 48 ayı aştığında ve maruz kalınan kümülatif doz arttığında başta endometriyal polip olmak üzere tüm endometriyal patolojilerin insidansı artmaktadır.<sup>20</sup> Tamoksifen kullanan postmenopozal hastalarda jinekolojik semptom varlığı çok önemli bir bulgudur. Vaginal kanama veya lekelenme yakınması varsa endometriyal patoloji yakalama insidansı %75-92.9 iken, bu semptomu olmayan benzer hasta grubunda endometriyal patoloji görülme olasılığı %24.6'dır (p: 0.0001).<sup>21</sup> Ayrıca, tedavi öncesinde endometriyal lezyon varlığı durumunda ve USG

incelemede artmış endometriyal kalınlık (> 5mm) tespit edildiğinde endometriyal patoloji olasılığının arttığı gösterilmiştir.<sup>22</sup>

Sonuç olarak tamoksifen tedavisi alan postmenopozal meme kanseri olgularında tüm endometriyal patolojilerin görülme sıklığı tedavi almayanlara kıyasla daha fazladır. Bu patolojiler uzun süreli ve yüksek kümülatif dozlarda tamoksifen maruziyetinde, vaginal kanama ve lekelenme varlığında ve önceden var olan endometriyal patolojiler varlığında daha sık görülmektedir.

Postmenopozal tamoksifen maruziyetinde en sık görülen endometriyal patoloji endometriyal poliptir ve çalışmalarda %8-36 oranında bildirilmiştir.<sup>23,24</sup> Tamoksifen tedavisi alan hastalardan ekstirpe edilen polipler, diğer poliplerden daha translusen yapıları ve histolojik olarak daha yüksek fibrotik içerik, proliferatif aktivite, fokal periglandüler stromal yoğunlaşma ve stromal fibroz özellikleri ile ayrılırlar.<sup>8</sup> Bu polipler çok sayıda ve daha büyük olma eğilimindedir. Schlesinger ve ark.nın çalışmasında tamoksifen kullanan postmenopozal meme kanserli hastalardan alınan poliplerin median büyüklüğü 2.9 cm iken (0.3-11 cm aralığında), Hormon tedavisi (HT) alan sağlıklı kadınlarda poliplerin median büyüklüğünün 1 cm olduğu gösterilmiştir (0.3 cm- 2 cm aralığında).<sup>25</sup>

Polip üzerindeki fokal alanlarda atipili/atipisiz, basit/kompleks endometriyal hiperplazi veya endometriyal karsinom olabilir, hatta bir polibin farklı yerlerinde farklı endometriyal patolojiler eş zamanlı yer alabilir.<sup>26</sup> Bu nedenle polibin tamamıyla çıkartılması çok önemlidir. O halde USG incelemede endometriyumun kalın ölçüldüğü tüm olgularda salin infüzyon sonografi yapılarak polip varlığının araştırılmasını ve endometriyal polip varlığının gösterilmesi halinde histeroskopik yöntemle çıkartılması önerilmektedir.<sup>27</sup>

Tamoksifen kullanan hastalarda tespit edilen polipler basit endometriyal hiperplazi ve endometriyal malignite arasında bir ara evre olarak kabul edilebilir. Bu hasta grubunda poliplerde malign transformasyon görülme sıklığı %3-10.7 olarak bildirilmiştir.<sup>8,25,26,28,29</sup> Bunların içinde yüksek gradeli

malignite riski ise %0-53'tür.<sup>8,25,26,28,29</sup> Sonuç olarak tamoksifen alan postmenopozal meme kanseri olgularında USG ile tespit edilen polipler malignite riski ve bu malignitenin yüksek gradeli olması ihtimali göz önüne alınarak rezeke edilmelidir. Ayrıca büyük poliplerin malign mikst mezodermal tümörlerin öncüsü olabileceği de unutulmamalıdır.<sup>26</sup>

Tamoksifen tedavisi alan postmenopozal meme kanseri olgularında tedavi almayanlara göre daha fazla atipisiz/atipili, basit/kompleks hiperplazi görülmektedir. Bu hastalarda hiperplazi polip zemininde de gelişebilmektedir. Bu spesifik hasta grubunda endometriyal örnekleme ihtiyacı duyulursa (septomatik hasta, USG'de kalın endometriyum veya ekojenik kitle gibi endikasyonlarla) tercih edilmesi gereken yöntem D&C veya pipelden (Pipelle) ziyade histeroskopi olmalıdır.<sup>8</sup>

Birçok çalışmada postmenopozal tamoksifen kullanımı ve artmış endometriyum kanseri riski gösterilmiştir. Tamoksifenin etkileri tedavi bittikten yıllar sonra da devam edeceğinden endometriyum kanseri riski tedavi kesildikten sonra azalmamaktadır. Riski belirleyen faktörler tedavi süresi ve kümülatif tamoksifen dozu ile yakından ilişkilidir. Tamoksifenin 5 yıldan fazla kullanımında ve 14.68 gr'dan daha fazla kümülatif doz alındığında endometriyum kanseri riski artmaktadır. Bu risk hastanın ileri yaşta olması, daha önceden östrojen tedavisi alması ve meme hastalığının uzun süredir olması nedeniyle de artar.<sup>30</sup> Bu hasta grubunda görülen endometriyum kanserinin histolojik tipi sıklıkla endometrioid veya adenokarsinomdur ancak papiller seröz, berrak hücreli ve malign mikst mezodermal tümörler nispeten daha sık görülür. Bazı yazarlara göre uzun süreli tamoksifen kullananlarda endometriyal malignite histolojisi daha kötü ve ileri evredir.<sup>31,32</sup> Dolayısıyla bu hastalarda tedavi sonuçları da daha olumsuzdur.

Postmenopozal meme kanserli tamoksifen kullanan hastalarda endometriyum takibinin nasıl yapılması gerektiği konusunda halen genel bir görüşbirliği bulunmamaktadır. Bu hasta grubunda endometriyum izleminin hangi metodla ve ne sıklıkta yapılacağı, tedaviye başlamadan önce endometriyumun değerlendirilmesinin gerekliliği konusundaki sorular da halen cevaplanmamıştır. Brük-

sel'de düzenlenen uluslararası Jinekolojik Onkoloji Toplantısı'nda tedavi başlamadan önce endometriyumun transvaginal sonografi ve ofis histereskopi ile değerlendirilmesi, endometriyal patoloji yok ise asemptomatik tamoksifen kullanan bir hastanın endometriyum izleminin kümülatif doz etkisine dayanarak tedavinin 2-3. yılından sonra başlanması gerektiği konusunda fikir birliğine varılmıştı. ACOG ise tamoksifen kullanan postmenopozal meme kanserli hastaların jinekolojik izleminin nasıl olabileceği konusundaki görüşlerini 2000 yılında yayınladı. Buna göre, meme kanseri tanısı konan kadınların servikal smear, bimanuel ve rektovaginal muayeneden oluşan rutin jinekolojik muayenelerinin mutlaka yapılması gerektiği, herhangi bir anormal kanama, kanlı akıntı, lekelenme varlığında endometriyumun çok detaylıca değerlendirilmesi gerektiği ve klinisyenin artmış endometriyal patoloji riskini göz ardı etmemesi gerektiği bildirildi.<sup>13</sup>

Tamoksifen kullanan kadınların günümüzdeki takip protokolü için önerilen asemptomatik kadınlarda yıllık jinekolojik kontrol ve kanama ile akıntı gibi semptomları olan kadınlarda hiperplazi ve kanser olasılığını dışlamak için endometrial örneklemeye yapmaktır. Tamoksifen kullanımının kesilmesi için gereken mutlak endikasyonlar ise (mikroskopik olsa dahi) endometriumda atipik hiperplazi veya kanser varlığının gösterilmesidir.<sup>19</sup>

#### KAYNAKLAR

- Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer Statistics. *Cancer J Clin* 2002;52:23-47.
- Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL, Deutsch M, Montague E, Margolese R, Foster R. Ten-year results of a randomized clinical trials comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Eng J Med* 1985;312:674-81.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Adjuvant chemotherapy for breast cancer; November 2000:1-3.
- Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;352:930-42.
- Lahti E, Blanco G, Kauppila A. Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet Gynecol* 1993;81:660-4.
- Cohen I, Rosen DJD, Shapira J. Endometrial changes in postmenopausal women treated with tamoxifen for breast cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:567-70.
- Maugeri G, Nardo LG, Campione C. Endometrial lesions after tamoxifen therapy in breast cancer women. *Breast J* 2001;7:240-4.
- Deligdisch L, Kalir N, Cohen CJ. Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. *Gynecol Oncol* 2000;78:181-6.
- Soto A, Sonnenschein C. The two faces of Janus:sex steroids as mediators of both cell proliferation and cell death. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1673.
- Jordan VC. Antiestrogens and selective estrogen receptor modulators as multifunctional medicines. 2.Clinical considerations and new agents. *J Med Chem* 2003;46:1081.
- Chang J, Powles TJ, Ashley SE, Iveson T, Gregory RK, Dowsett M. Variation in endometrial thickening in women with amenorrhea on tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 1998;48:81-5.
- Hulka CA, Hall DA. Endometrial abnormalities associated with tamoxifen therapy for breast cancer. Sonographic and pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 1993;160:809-12.
- ACOG Committee Opinion on tamoxifen and endometrial cancer 2000;232:104-6.
- Bertelli G, Venturini M, Del Mastro L, Garrone O, Cosso M, Gustavino C, Cusimano E, Guido T, Nicolo G, Rosso R. Tamoxifen and the endometrium: findings of pelvic ultrasound examination and endometrial biopsy in asymptomatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1998;47:41-6.
- Love CD, Muir BB, Scrimgeour JB, Leonard RC, Dillon P, Dixon JM. Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening. *J Clin Oncol* 1999;17:2050-4.
- Seoud M, Shamseddine A, Khalil A, Salem Z, Saghir N, Bikhazi K, Bitar N, Azar G, Kapsar H. Tamoxifen and endometrial pathologies: a prospective study. *Gynecol Oncol* 1999;75:15-9.
- Mourits MJ, De Vries GE, Willemse PH, Ten Hoor KA, Hollema H, Van der Zee AG. Tamoxifen treatment and gynecologic Side effects: A review. *Obstet& Gynecol* 2001; 97:5:855-66.
- Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecologic Oncology* 2004;94:256-66.
- Senkus-Konefka E, Konefka T, Jassem J. The effects of tamoxifen on the female genital tract. *Cancer Treatment Reviews* 2004;30:291-301.
- Cohen I, Altaras MM, Shapira J, Tepper R, Rosen DJ, Cordoba M, Zalel Y, Figer A, Yigael D, Beyth Y. Time dependent effect of tamoxifen therapy on endometrial pathologies in asymptomatic, postmenopausal breast cancer patients. *Int J Gynecol Pathol* 1996;15:152-7.
- Cohen I, Perel E, Flex D, Tepper R, Altaras M, Cordoba M, Beyth Y. Endometrial pathologies in postmenopausal tamoxifen treatment: comparison between gynecological symptomatic and gynaecological asymptomatic breast cancer patients. *J Clin Pathol* 1999;52:278-82.
- Cohen I, Azaria R, Shapira J, Yigael D, Tepper R. Significance of secondary ultrasonographic endometrial thickening in postmenopausal tamoxifen treated women. *Cancer* 2000;94:3101-6.

23. Barakat RR, Gilewski TA, Almadrones L, Saigo PE, Venkatraman E, Hudis C, Hoskins WJ. Effect of tamoxifen on the endometrium in women with breast cancer: a prospective study using Office endometrial biopsy. *J Clin Oncol* 2000;8:3459-63.
24. Liedman R, Lindahl B, Andolf E, Willen R, Ingvar C, Rantsam J. Discordance between estimation of endometrial thickness as measured by transvaginal ultrasound compared with hysteroscopy and directed biopsy in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Anticancer Res* 2000;20:4889-92.
25. Schlesinger C, Kamoi S, Ascher SM, Kendell M, Lage JM, Silverberg SG. Endometrial polyps: a comparison study of patients receiving tamoxifen with two control groups. *Int J Gynecol Pathol* 1998;17:302-11.
26. Cohen I, Bernheim J, Azaria R, Tepper R, Sharony R, Beyth Y. Malignant endometrial polyps in postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol* 1999;75:136-41.
27. Tepper R, Beyth Y, Altaras MM, Zalel Y, Shapira J, Cordoba M, Cohen I. Value of sonohysterography in asymptomatic postmenopausal tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol* 1997;64:386-91.
28. Berliere M, Charles A, Galant C. Uterine side effects of tamoxifen: A need for systemic pretreatment screening. *Obstet Gynecol* 1998;191:40-4.
29. Ramondetta LM, Sherwood JB, Dunton JD. Endometrial cancer in polyps associated with tamoxifen use. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:340-1.
30. Van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JW, Kiemeneij LA, Gimbrere CH, Otter R, Schouten LJ, Damhuis RA, Bontenbal M, Dipenhorst FW. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994;343:448-52.
31. Barakat RR, Wong G, Curtin JP, Vlamis V, Hoskins WJ. Tamoxifen use in breast cancer patients who subsequently develop corpus cancer is not associated with a higher incidence of adverse histologic features. *Gynecol Oncol* 1994;55:164-8.
32. Silva EG, Carmen ST, Follen-Mitchell M. Malignant neoplasm of the corpus in patients treated for breast carcinoma: the effect of tamoxifen. *Int J Gynecol Pathol* 1994;13:24858.