

Tamoksifen ve Endometriyal Patolojiler (Bir Karsinosarkom Olgusu)

A CARSIOSARCOMA CASE AFTER TAMOXIFEN THERAPY IN BREAST CANCER

Fahrettin KANADIKIRIK*, Semra KAYATAŞ ESER**, Ertunç MEGA***,
Mete BOSTANCI***, M. Murat NAKİ**, Şeyma MAYYAN****

* Doç.Dr., SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,

** Araş.Gör.Dr., SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,

*** Uz.Dr., SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,

**** Araş.Gör.Dr., SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Patoloji Kliniği, İSTANBUL

Özet

Amaç: Bu raporun amacı, özellikle meme kanseri nedeniyle geçmişte Tamoksifen (TAM) tedavisi almış veya halen almakta olan kadınlar arasında endometriyum kanserinin nadir bir histolojik tipinin olabileceğine klinisyenlerin dikkatini çekmektir.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul.

Materyel ve Metod: Pelvik muayenede uterus 8-10 haftalık gebelik büyüklüğünde, yumuşak, hareketleri sınırlı, myomatö idi. Endometriyal örneklem sonucunda polip üzerinde gelişen karsinosarkom olarak değerlendirilen bir vakada postoperatif patolojik tanı, polipten kaynaklanan Mikst Müllerian Karsinosarkom olarak rapor edildi.

Sonuç: Tamoksifen tedavisinden önce jinekolojik değerlendirme yapılmalı ve tedavi sırasında periyodik olarak transvajinal ultrasonografi ve endometriyal örneklem ile izlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Tamoksifen, Meme kanseri,
Endometriyal kanser

T Klin Jinekoloj Obst 2002, 12:484-486

Summary

Objective: The aim of this report is, to draw the attention of clinicians to the possible occurrence of endometrial cancers of rare histological type among women currently undergoing or having in the past Tamoxifen therapy, in particular for breast cancer.

Institution: Training Hospital Obstetrics and Gynecology Department.

Materials and Methods: A breast cancer patient treated with Tamoxifen for eight years was referred to our obstetrics and gynecology clinic with a symptom of vaginal bleeding and endometrial cancer was diagnosed. Postoperative pathologic diagnosis was reported as Mixt Mullerian Carcinosarcoma arising on a polyp for a case whose endometrial sampling result is reported as carcinosarcoma arising on a polyp.

Conclusions: Before Tamoxifen treatment, a thorough gynecologic evaluation should be done and also during the treatment transvaginal ultrasonography and endometrial sampling should be done periodically.

Key Words: Tamoxifen, Breast cancer, Endometrial cancer

T Klin J Gynecol Obst 2002, 12:484-486

Tamoksifen (TAM), non-steroidal antiöstrojenik bir ajandır. Östradiolün meme gibi hedef organlardaki etkisini reseptör protein sentezini inhibisyonla bloke eder. Endometriyum, kemik yapısı ve serum lipid düzeyine östrojen benzeri etki gösterir (1). En önemli metaboliti N-Desmetil Tamoksifendir. Metaboliti de TAM benzeri etki gösterir ve biyolojik etkisi ana bileşiğe göre 50-100 kat daha fazladır (1,2). TAM kullanan olgularda yapılan çalışmada iki hafta içinde ilacın %65'inin enterohepatik sirkülasyona girerek fekal yolla vücuttan atıldığı saptanmıştır. İdrar ile atılım minimaldir (1). Östrojen reseptörü pozitif olan meme kanserli olgularda etkinliği daha yüksektir. Premenopozal olgularda başarılı etki görülmektedir ve bu etki postmenopozal olgularda daha da yüksek bulunmuştur.

TAM kullanımına bağlı gelişebilecek yan etkiler; sıcak basması, kilo artımı, sıvı tutulumu, vaginal akıntı,

adet düzensizliği, bulantı, yağlı karaciğer, kolestaz, hepatit, hepatik nekroz, biyokimyasal değişiklikler (SGOT, SGPT, Alkalen Fosfataz, Bilirubinlerde artış, serum üre ve kreatininde artış, hiperkalsemi, lökopeni, trombositopeni)'dir. Tamoksifenin endometriyum üzerine olan etkileri de, en sık endometriyal polip olmak üzere endometriyal hiperplazi, endometriyal kanser, uterus fibroidi ve endometriozis şeklinde özetlenebilir (1).

Olgu Sunumu

72 yaşında, gravida 9, parite 5, abortus 3, küretaj 1 olan hasta, Haziran 1999'da 2-3 günden beri devam eden, parçalı, pıhtılı, vaginal kanama yakınması ile kliniğimize başvurdu. 2 aydan beri düzensiz kanamalarının olduğunu ifade etti. Hastamız 1980 yılında menopoza girmiş ve 1998'de sağ mastektomi, sağ aksiller lenfadenektomi yapılmış. Postoperatif radyoterapi ve kemoterapi

uygulanmış. 1991 yılında 40 mg/gün dozunda Tamoksifen (TAM) başlanmış ve 1999'da sonlandırılmış.

Hastamızın sistemik muayenesi normaldi. Pelvik muayenede tespit edilen patolojik bulgular; korpus 8-10 haftalık gebelik büyüklüğünde, yumuşak, çevre dokulara yapışık, hareketleri sınırlı idi. Solda kronik adneksit izlendi ve spekulum muayenesinde atrofik kollum ve endoservikal kanama vardı.

Endometrial örnekleme polip zemininde gelişmiş karsinosarkom olarak düşünüldü. Bilgisayarlı tomografide; endometriyal kavitede, inferiorda ve servikal kanalda, heterojen yapıda, boyutları 9x7x5 cm olan kitle (Endometriyum Ca?) izlendi.

Laboratuvar tetkikleri sedimentasyon dışında normal bulundu. Sedimentasyon ½ saat: 86 mm, 1 saat: 115 mm ve 2 saat: 125 mm idi.

Bu bulgularla hastaya laparotomi kararı verildi. Olgunun yaşı ve hemodinamisi değerlendirilerek, Tip II Histerektomi + BSO, lenfadenektomi, batın sıvısı ve omentum örnekleme yapıldı.

Postoperatif patolojik değerlendirmede saptanan bulgular; fundusta 2/3 myometriyal invazyon, polip zemininde gelişmiş Mikst Müllerian Karsinosarkom (Şekil 1, 2), bilateral eksternal iliak lenf nodlarında metastaz, serviks, tuba, over ve omentumda metastaz izlenmemiştir ve batın sıvısında malign hücre izlenmemiştir.

Operasyon sonrasında hastamız Onkoloji Bölümü'ne radyoterapi için değerlendirilmek üzere sevk edildi.

Tartışma

TAM, endometriyum kalınlaşması, endometriyal polip, atipik hiperplazi, adenomatöz hiperplazi ve endometriyal karsinom gibi endometriyal patolojilerin tetikleyicisidir (3). TAM alan olgularda 2 yıllık izleme sonunda hiperplazi insidansı %1.3-20'dir. Karsinom

gelişme oranı %0-8 arasındadır (3-4). Postmenopozal TAM uygulanan olgularda en sık rastlanan patoloji poliptir (1). Endometriyal polip, basit endometriyal hiperplazi ile endometriyal malignite arasında geçiş oluşumudur (5). Jinekolojik yönden asemptomatik, meme kanserli olgularda endometriyal polip sıklığı %13.4'dür (6-7). Jinekolojik yönden semptomatik olgularda ise, bu oran %35.7'dir (8,9).

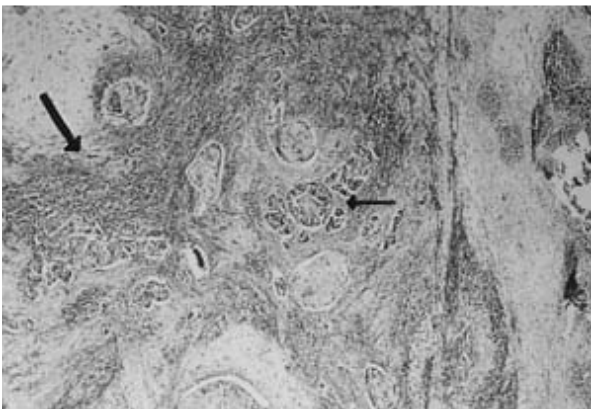
Cohen ve arkadaşları (10) çalışmalarında, endometriyal poliplerde malign transformasyon oranını %3 olarak saptamışlardır. Postmenopozal TAM ile tedavi edilen olgularda malign endometriyal polip oranı %0.4-1.1'dir. Sağlıklı kadınlarda endometriyal poliplerde karsinom gelişme oranı %0.5'dir (11). Benign endometriyal polip saptanan olguların %15.4'ünde vaginal kanama izlenirken, bu oran malign olgularda %50'dir (3). Bizim olgumuz da kliniğimize vaginal kanama şikayeti ile başvurmuş ve polip zemininde gelişen Mikst Müllerian Karsinosarkom tespit edilmiştir.

Özşener ve arkadaşları (11) çalışmalarında, TAM ile tedavi edilen postmenopozal meme kanserli olgularda, endometriyal kalınlığın olguların %51'inde 10 mm'den fazla olduğunu ve bu olguların da %38'inde premalign ve malign lezyon geliştiğini vurgulamışlardır.

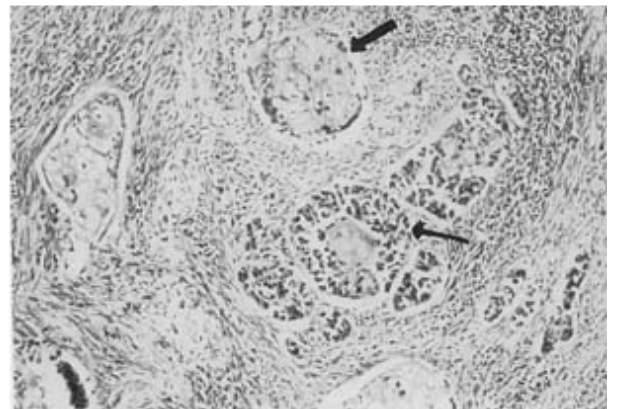
Kedar ve arkadaşları (12), endometriyal kalınlıkta cut off değeri 8 mm ve üstü aldıklarında, patolojik bulgu oranını %100 olarak bildirmişlerdir.

Lathi ve arkadaşları (3), cut off değeri 5 mm ve üstü aldıklarında %51.2 oranında anormal endometriyal patolojik bulgu saptamışlardır. Bizim olgumuzda preoperatif transvaginal ultrasonografi (TVUSG) ile tespit edilen endometriyal kalınlık 10 mm idi.

Seoud ve arkadaşları (13) ise, TAM kullanan meme kanserli 80 olguluk çalışmalarında endometriyal kanser gelişmesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir cut off



Şekil 1.



Şekil 2.

değeri bulamamışlardır. Çalışmalarında endometriyal kalınlığın 3 mm olduğu olguda da endometriyal kanser saptamışlardır ve endometriyal kalınlığın endometriyal patoloji ile kesin ilişkili olmadığını vurgulamışlardır.

Kavak ve arkadaşları (14), TAM kullanan ve kullanmayan asemptomatik olgularda tarama yöntemi olarak TVUSG ve endometriyal örnekleme karşılaştırmışlar; sonuçta, TAM kullanan olgularda kontrol grubuna göre endometriyum daha kalın, polip oranını da daha yüksek saptamışlardır. Ayrıca, TVUSG sonuçları ile endometriyal örnekleme sonuçlarının her zaman uyumadığını, dolayısıyla da TAM kullanan asemptomatik olgularda daha dikkatli olunması gerektiğini bildirmişlerdir.

Bese ve arkadaşları (15) çalışmalarında, TVUSG bulguları ile histoloji arasında uyumsuzluk olduğunu, bu bulgunun da TAM kullanan olgularda endometriyumda stromada oluşan ödemden kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir.

Seoud ve arkadaşları (13) çalışmalarında, TAM kullanan olgularda endometriyal polip oranını %0-8.8 olarak saptamışlar, TAM kullanım zamanının kanser gelişmesi riski yönünden anlamlı olmadığını, 2 yıldan daha az kullananlarda kanser gelişebileceğini vurgulamışlardır.

1996 yılında, Fischer ve arkadaşları tarafından NSABP-14 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) verileri gözden geçirilerek, 5 yıllık TAM kullanımının meme kanseri rekürrensini önleme açısından yeterli olabileceği sonucuna varılmıştır (16). Bu sonucu takiben NCI (National Cancer Institute), TAM'ın 5 yıldan fazla kullanılmamasını önermiştir. Bizim olgumuzda bu süre 8 yıl olarak saptanmıştır. 5 yılın üstünde TAM kullanımı sonucunda dökümanite edilmiş 10 karsinosarkom olgusu tespit edilmiş olması, olgumuzu sunma gereği doğurmuştur (17).

Sonuç

TAM, endometriyum için tetikleyicidir. Bu grup ilaç uygulanacak her olgu, uygulamadan önce, jinekolojik yönden değerlendirilmeli, tedavi uygulanmasına jinekolojik bir sakınca varsa, gerektiğinde operatif girişim yapılmalıdır. TAM uygulanan her olgu, bir yıl aralıklarla kontrol edilmelidir (5):

a) TVUSG'de endometriyal kalınlık <8 mm ise, her 12 ayda bir TVUSG tekrarlanmalı.

b) >8 mm ise, sonohisterografi yapılmalı.

c) Sonohisterografi'de bulgular (+) ise, operatif histeroskopi yapılmalı. Bulgular (-) ise, diagnostik histeroskopi ve endometriyal örnekleme yapılmalı.

KAYNAKLAR

1. Physicians desk reference. 50th ed. 1996: 2842-44.

- Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics Hormones and Related Agent, 8th ed. 1990: 1255-57.
- Eija Lahti MD, Guillermo Blanco MD, Antti Kauppila MD, Meeri Apaja-Sarkkinen MD, Pentti J, Taskinen MD and Timo Laatikainen MD. Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstetric and Gynecology* 1993; 81:660-4.
- Barakat RR, Gilewski TA, Saigo PE, et al. The effect of adjuvant tamoxifen on the endometrium in women with breast cancer: An interim analysis of a prospective study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 779.
- Ismail SM. Pathology of endometrium treated with tamoxifen. *J Clin Pathology* 1994; 47:827-33.
- Neven P, De Muylder X, Van Belle Y, Van Derick G, De Muylder E. Tamoxifen and the uterus and endometrium. *Lancet* 1989; 2:375.
- Cohen I, Perel E, Flex D, Tepper R, Altars MM, Cordoba M, Beyth Y. Endometrial pathology in postmenopausal tamoxifen treatment: Comparison between gynecologically symptomatic and asymptomatic breast cancer patients. *J Clin Pathology* 1999; 52:278-82.
- Gibson LE, Barakat RR, Venkarraman ES. Endometrial pathology at dilatation and curettage in breast cancer patients: Comparison of tamoxifen users and nonusers. *Cancer J* 1996; 2:35-8.
- Hann LE, Geiss CS, Back AM, Tao Y, Baum HJ, Barakat RR. Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: Correlation with clinical and pathologic findings. *Am J Radiol* 1997; 168:657-61.
- Ilan Cohen MD, Joel Bernheim MD, Ron Azaria MD, Ron Tepper MD, Reuven Sharony MD and Yoram Beyth MD. Malignant endometrial polyps in postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Gynecologic Oncology* April 23, 1999; 136-41.
- Özşener S, Ozaran A, İtıl İ, Dikmen Y. Endometrial pathology of 104 postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19(6):580-3.
- Kedar RP, Boume TH, Powles TJ, et al. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomized cancer prevention trial. *Lancet* 1994; 343:1318-21.
- Muhieddine Seoud MD, Ali Shmaseddine MD, Ali Khalil MD. Tamoxifen and endometrial pathologies: A prospective study. *Gynecology Oncology*, December 17, 1998; 15-9.
- Kavak ZN, Binoz S, Ceyhan N, Pekin S. The effect of tamoxifen on the endometrium, serum lipids and hypothalamus pituitary axis in the postmenopausal breast cancer patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000 July 79 (7):604-7.
- Bese T, Kösebay D, Demirkıran F, Arvas M, Bese N, Mandel N. Ultrasonographic appearance of endometrium in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996 Aug; 67 (2):157-62.
- Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. The worth of 5 versus more than 5 years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative nodes and estrogen receptor positive tumors: an update of NSABP-14. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1529-42.
- Fotiou S, Hatjieleftheriou G, Kyrousis G, et al. Long term tamoxifen treatment: a possible etiological factor in the development of uterine cirsinosarcoma: two case reports and review of the literature. *Anticancer Res* 2000 May-Jun; 20 (3B):2015-20.

Geliş Tarihi: 10.05.2001

Yazışma Adresi: Dr.Fahrettin KANADIKIRIK
SSK Göztepe Eğitim Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İSTANBUL