

# Mastodinilerin Tedavisinde Tamoksifen'in Etkisi

THE EFFECT OF TAMOXIFEN ON THE TREATMENT OF MASTODYNIA

Dr. Mustafa ŞAHİN", Doç Dr. Nihat BENGİSU\*. Yard.Doç.Dr. Nusret AKYÜREK\*,  
Yard.DoçDr. İsmet TOIU\*\*, Dr. Dursun YÜRÜK", Op Dr. Mehmet N. OĞAN\*\*\*, Prof.Dr. Yücel ARITAŞ\*

\*EÜTF Genel Cerrahi Kliniği Öğretim Üyesi,  
"Araştırma Görevlisi, "Radyoloji ABD Öğretim Üyesi, KAYSERİ  
\*\*\*Yozgat Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Uzmanı, YOZGAT

## ÖZET

Mastodinilerin tedavisinde Tamoksifen'in etkisini belirlemek için, E.Ü.T.F. Genel Cerrahi Kliniğine 1 Ocak 1991-31 Aralık 1992 tarihleri arasında başvuran, mastodini tanısı konmuş 57 hastayı içeren bir çalışma planlandı. Hastalara dört ay süreyle günde 20 mg Tamoksifen verildi. Tedavi sonunda hastaların % 77.2'sinde ağrılar tamamen kayboldu, % 15.8'inde tatminkar rahatlama sağlandı. Memede kitle tespit edilen 32 hastanın %46.9'unda kitleler tamamen kayboldu, %40.6'sında küçülme oldu.

Sonuç olarak Tamoksifen'in mastodinilerin %93'ünde yeterli düzeyde iyileşme sağladığı kanaatine vardık.

Anahtar Kelimeler: Tamoksifen, Mastodini.

T Klin Jinekoloj Obst, 1993, 3:

## MASTODİNİLERİN TEDAVİSİNDE TAMOXIFEN™ ETKİSİ

Mastodini (meme ağrısı), kadınlarda özellikle premenstrüel dönemde memenin duyarlı ve ağrılı bir hal almasıdır, ilk başlarda hafif olan ağrılar zamanla şiddetli ve sürekli bir hal alır. Sıklıkla hastaların normal günlük fonksiyonlarını sürdürürebilmeleri için mutlaka tedavi edilmeleri gerekir (5,8,12).

Mastodiniler memeden ve meme dışından kaynaklanabilirler. Meme dışı mastodiniler komşu organlardaki veya başka sistemlerdeki ağrıların memeye yansımalarıyla oluşan ağrılardır. Meme dokusundan köken alan ağrılar ise çeşitli nedenlerle oluşabilirler. Bunlar organik ve hormonal kökenli oluşlarına göre iki alt grupta incelenirler (5,12).

Hormonal kökenli mastodinilerin oluşmasında hastanın hormonal dengesinin bozulması önemli bir rol oynar.

Geliş Tarihi: 6.1.1993

Kabul Tarihi: 14.5.1993

Yazışma Adresi: Dr. Mustafa ŞAHİN  
NatoC. 63/13  
38010 KAYSERİ

## SUMMARY

This study was planned to evaluate the effect of Tamoxifen on the treatment of mastodynia in General Surgery in Erciyes University of Medical School between 1<sup>st</sup> Jun 1991-31<sup>st</sup> Dec 1992. Fifty seven women suffering from mastodynia -were given 20 mg Tamoxifen per day for four months. At the end, Mastodynia were disappeared in 77.2 %, and relieved sufficiently in 15.8% of the patients. The mammary mass of 32 patients were disappeared in 46.9%. and reduced in 40.6%.

'We concluded that; Tamoxifen had a therapeutic effect in 93% of mastodynia.

Key Words: Tamoxifen, Mastodynia.

Anatolian J Gyneool Obst 1993, 3:

Hamaktadır. Yapılan çalışmalarda sıklık mastodini olan kadınlarda östradiol ve prolaktin düzeylerinin belirgin olarak arttığı, buna karşın progesteron düzeylerinin normal olduğu bildirilmektedir. Östradiol hücre proliferasyonunu uyaran esas hormon olduğu için memenin benign ve malign hastalıklarında önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır (5,12).

Hormonal kökenli ağrılar siklusla olan ilişkilerine göre sıklık ve non-sıklık olarak iki gruba ayrılırlar. Sıklık ağrılar siklusun belli dönemlerinde artma ve azalma gösterirler. Non-sıklık ağrılar ise siklustan bağımsız olarak artma ve azalma gösterirler. Gerçek mastodiniler olarak da değerlendirilen bu hormonal kökenli ağrılar genellikle bilateral olup bazen bir tarafta daha ön planda olabilirler. Memede çoğu kez dolgunluk ve gerginlik hissi ile beraberdirler. Elbise dokunması bile ağrıya neden olabildiği gibi çoğu zaman sürekli bir ağrı vardır (5).

Premenstrüel dönemde, lenf ve kan damarlarının dolgunluğu ve ekstrasellüler sıvı artışıyla memelerde büyüklük ve gerginlik olur. Östradiol artışıyla süt bezlerinin asiner epitelieri ve duktus epitelieri proliferasyona uğrar. Progesteron bu etkileri tersine çevirir (5,9,12).

Mastodirisi olan kadınların yaklaşık %60'ında memenin displastik hastalıklarından birisi vardır. Bunlar fibrokistik hastalık ve adenozistir. Geri kalan hasta grubunda makroskopik olarak herhangi bir kitle yoktur ancak histopatolojik incelemede hiperplazi tespit edilir (3,5),

Mastodiniier çeşitli ajanlarla tedavi edilmektedir. Son yıllarda mastodinilerin tedavisinde Tamoksifen de kullanılmaya başlanmıştır (3,5,8,9,13), Hormona! kökenli mastodinilerin tedavisinde Tamoksifenin etkisini belirlemek üzere meme ağrısı nedeniyle EÜTF Genel Cerrahi kliniğine başvuran hastalardan hormona! kökenli meme ağrısı olan hastalarda prospektif bir çalışma planlandı.

## I YAL VE METOD

Çalışmaya 1.1.1991-31.12.1992 tarihleri arasında EÜTF Genel Cerrahi kliniğine meme ağrısı nedeniyle başvuran hastalardan hormona! kökenli mastodini tanısı konulan 57 hasta alındı. Hastaların muayene bulguları, kitle olup olmadığı, kitlenin büyüklüğü dosyalarına işlendi. Ağrılarının siklusla ilişkili olup olmadığı soruldu. Kitle tespit edilen hastalara, USG, Mammografi, ince iğne aspirasyon biyopsisi ve insizyonel ve eksizyonel biyopsi yapıldı.

Eksizyonel biyopsi yapılanlar ve yakın zamanda hormonal tedavi veya hormonları etkileyen ilaç kullanmış olan hastalar çalışma dışı tutuldular.

Hastalara iki ay boyunca 20 mg/gün Tamoksifen verildi ve iki ay sonunda kontrole çağrıldılar. Hastalar tekrar muayene edildi, ağrılarındaki değişiklikler (kayboldu, azaldı, aynı) ve ilacın yan etkileri soruldu. Kitlelerdeki değişiklikler kaydedildi. İlk muayenede kitlesi olan vakalarda USG ve Mammografi tekrarlandı. Ağrısı azalan ve aynı şekilde devam eden hastalara tekrar iki ay süreyle aynı tedavi uygulandı ve iki ay sonunda kontrole çağrılarak ilk kontroldeki protokol tekrarlandı. Toplam dört aylık süre sonrasında bütün veriler toplandı ve literatürle karşılaştırıldı,

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 57 hastanın yaş ortalaması 36 (21-62) olarak bulundu. Hastaların 39'unun (%68.4) ağrısının siklusla ilişkisi vardı. Geri kalan 18 hastada (%31.6) ise ağrı non-siklik özellikteydi. Hastaların 32'sinde (%56) memede kitle olduğu belirlendi. Kitlesi olan 22 hastanın ağrıları siklik, 10 hastanın ağrıları ise non-siklik özellikteydi (Tablo 1). Bunun dışında vakaların çoğunda memelerde gerginlik hissi ve buna paralel dolgunluk bulgusu; ayrıca hastalarda anksiyete mevcuttu.

iki aylık tedaviden sonra hastaların 40'ında (%70.2) ağrı, gerginlik ve dolgunluk tamamen kayboldu. Beş hastada (%8.8) ağrı azalırken 12 hastada %21 aynı şekilde devam etti. Bu iki gruba (17, % 29.8) tekrar iki ay tedavi uygulandı. Bu süre sonunda 4 hastada (%7) ağrı tamamen kayboldu, 9 hastada ise (%15.8) ağrı azaldı. Geri kalan 5 hastada (%7) ağrıda herhangi

Tablo 1. Hastalarda ağrı ve kitlelerin özellikleri.

Ağrı Tipi	Var	Kitle		Toplam (%)
		Yok		
Siklik	22	17		39 (68.4)
Non-Siklik	10	8		18 (31.6)
<b>Toplam (%)</b>	<b>32 (56)</b>	<b>25 (44)</b>		<b>57 (100)</b>

bir değişiklik olmadı. Dört aylık tedavi sonunda 44 hastada (%77.2) ağrılar tamamen kaybolurken, 9 hastada (%15.8) ağrılarda azalma oldu. Bu azalma hastalar tarafından tatminkar olarak kabul edildi. Dört hastada (%7) hiçbir değişiklik olmadı ve tedavi başarısız oldu (Tablo 2). Bu hastalardan birisinde siklik ağrı ve memede kitle vardı. Diğer üç hasta ise non-siklik ağrısı olan hastalar olup ikisinde memede kitle mevcuttu.

Dört aylık tedavi sonunda 15 hastada (%46.9) kitleler tamamen kayboldu, 13 hastada ise (%40.6) küçüldü. Dört hastada (%12.5) kitleler aynı kaldı (%25'den daha az küçülmeler değişiklik olmadı

Tablo 2. Tedavi sonunda ağrıda ortaya çıkan değişiklikler

Cevap	Hasta Sayısı	%
Kayboldu	44	77.2
Azaldı	9	15.8
Değişmedi	4	7
<b>Toplam</b>	<b>57</b>	<b>100</b>

şeklinde yorumlandı) (Tablo 3). Kaybolan kitlelerin 12'si siklik, 3'ü non-siklik ağrısı olan hastalara aitti. Kitlesi küçülen hastaların ise 8'i siklik, 51 non-siklik ağrısı olan hastalardı. Kitlesi değişmeyen 4 hastanın ikisinin siklik, ikisinin non-siklik ağrıları mevcuttu.

Hastalarda en sık menstruel kanamada azalma (%17.5) olduğu belirlendi. Daha az oranda da ateş basması, bulantı ve vajinal akıntı şikayetleri belirlendi, ilaç kullanımına bağlı olarak toplam 20 hastada (%35.1) yan etki gözlemlendi (Tablo 4), ancak hiçbirisine tedavinin durdurulmasını gerektirmedi.

Tablo 3. Tedavi sonunda kitlelerde gözlenen değişiklikler

Cevap	Hasta Sayısı	%
Kayboldu	15	49.6
Küçüldü	13	40.6
Aynı	4	12.5
<b>Toplam</b>	<b>32</b>	<b>100</b>

Tablo 4. Hastalarda gözlenen yan etkiler

Yan Etki	Hasta sayısı	%
Mens Kanında Azalma	10	17.5
Ateş Basması	4	7
Bulantı	3	5.3
Vajinal Akıntı	3	5.3
Toplam	20	35.1

## TARTIŞMA

Gerçek mastodinilerin hormonal tedavisinde kesin çözüm sağlayacak bir ajan halen mevcut değildir. Kullanılan ajanların etkileri sınırlı olup birçok yan etkileri bulunmaktadır. Bu nedenle mastodini tedavisinde arayışlar halen sürmektedir (4,7,8).

Hormonal tedavi ajanı olarak en sık Bromokriptin kullanılmaktadır. Çeşitli klinik çalışmalarda bu ilacın vakaların %47-77'sinde mastodiniyi ortadan kaldırdığı, memedeki kitlelerin %72'sini yokettiği veya küçülttüğü bildirilmektedir (3,12).

Danazol mastodini tedavisinde kullanılan diğer bir hormonal ajanıdır. Bir çalışmada Danazol'un siklik ağrılarda %70, non-siklik ağrılarda %31 hastada etkili olduğu ortaya konmuştur (5). Başka bir çalışmada günde 400 mg Danazol'un 6 ay tedavi sonunda hastaların %93'ünde ağrıyı ortadan kaldırdığı bildirilmektedir. Nüksü önlemek için günlük 100 mg idame dozunda ilaca devam edebileceği bildirilmektedir (1.7.11).

Progesteron, artan östrodiolü antagonize etmek için tavsiye edilmişse de mastodinideki etkisinin sınırlı ve yan etkisinin fazla olması nedeniyle pek sık kullanılmamaktadır (1,6).

Tamoksifen ilk olarak 1961 yılında Harper tarafından antiöstrojenik bir ajan olarak bulunmuştur (9). İlk olarak antiinfertilite ajanı olarak kullanılmaya başlanan Tamoksifen 1985'den sonra meme kanserinin adjuvan tedavisinde kullanılmaya başlamıştır (2,10). Son yıllarda mastodinilerin tedavisinde de kullanılabileceği, meme hastalarının %72-86.6'sında mastodiniyi ortadan kaldırdığı bildirilmektedir (5,9,13).

Nitekim bizim çalışmamızda da hastaların %77.2'sinde meme ağrıları tamamen kaybolurken %15.8'inde azalma oldu, %7 hastada ise hiçbir cevap alınmadı ve ağrılar hastalar için sorun olmaya devam etti.

Tamoksifen'in memedeki benign kitleler üzerine olan etkisiyle ilgili herhangi bir çalışma bulamadık. Ancak meme kanserlerinde kitleyi küçülttüğü birçok çalışmada ortaya konulmuştur (2,10). Bromokriptin'in mastodinili hastaların memelerindeki kitlelerin %72'sini yokettiği veya küçülttüğü ortaya konulmuştur (8).

Çalışmamızda, hastalarımızın %46.9'unda kitlenin tamamen kaybolduğunu, %40.8'sinde ise küçüldüğünü gözledik. %12.5 vakada ise herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Kitlelerin kaybolmasının hastalardaki kanser korkusunu ortadan kaldırarak olumlu yönde etki ettiğini gözledik.

Tamoksifenin tedaviyi yarıda kestirecek önemli bir yan etkisinin olmadığı bildirilmektedir. Trombositopeni, lökopeni, adet kanamasında azalma, vajinal akıntı, başağrısı, bulantı, ateş basması ve su tutulumuna bağlı kilo artışı gibi yan etkilerinin hafif seyrettiği ve ilacın kesilmesini gerektirmediği bildirilmektedir (5,9). Biz hastaların %35'inde (adet değişikliği %17.5, ateş basması %7, bulantı %5.3 ve vajinal akıntı %5.3) yan etki gözledik. Bunların hiçbirisi ilacın kesilmesini gerektirmedi. Genellikle ilk başlarda ortaya çıkan bu yan etkiler daha sonra ortadan kayboldular.

Tamoksifenin mastodinide artmış olan östrodiolün etkilerini azaltarak etki ettiği ileri sürülmektedir (9). Böylece hücre proliferasyonu azalmakta, interstisyel su tutulumu önlenmektedir. Bunun sonucu olarak meme dokusunda doğunluk ve gerginlik kaybolmaktadır. Ayrıca hücre proliferasyonunun azalması sonucu memede çoğunluğu fibrokistik hastalık olan kitlelerin kaybolmasını sağlamaktadır. Mastodinilerde bozulmuş olan hormonal denge yeniden düzenlenmektedir (5,9).

Sonuç olarak; inatçı mastodinilerin tedavisinde Tamoxifen yüksek etkinlik ve yan etkilerinin azlığı nedeniyle tercih edilebilecek bir ajandır. Ancak memedeki kitlelerin malign olmadığı kesinlikle ortaya konulması gerekir. Çünkü kitledeki küçülme hekimi ve hastayı yanıltarak kanser tedavisinde önemli bir gecikmeye neden olabilecektir (2,10).

Tamoxifenin günde 10-20 mg dozda 2-3 ay süreyle uygulanması gerekir (2,10). Mamafih ilacın 10 mg günlük dozunun yeterli olduğu ve 12. haftadan sonra tedavi edici özelliğin ortadan kalktığı da bildirilmektedir (3). Oysa biz ilacın 48 ay süre ile etkili olduğunu, hatta 6 ay ve bir yıl sonra kitlesi ve ağrısı nükseden iki vaka da aynı doz Tamoxifen ile yine olumlu ve yeterli sonuç alındığını gözledik, ilacın etki mekanizması ile ilgili olarak yorum yapabilmek için hastaların kan östrodiol düzeylerinin takibedilmesi ve nüks açısından geç sonuçların alınması gerekmektedir. Çalışmanın planlandığı tarihlerde imkan olmadığı için östrodiol düzeyleri ölçülemedi. İleriki çalışmalarda bu iki konunun aydınlatılması yerinde olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Andrews WC, Hormonal management of fibrocystic disease of the breast. The J Rep Med 1990; 1:87-90.
2. Biadbeer JW. Treatment of primary breast cancer in the elderly with nolvodex alone. Reviews on endocrins related cancer. 1985; 16: 39-42.

3. Coşkun F, Ögüt C, Koç M, ve ark. Mastalji tedavisinde tamoksifen ve bromokriptin'in etkinliği. Karadeniz Tıp Dergisi. 1991; 1; 18-23.
4. Döberl A, Tobiasser T, Rasmussen T. Treatment of recurrent cyclical mastodynia in patients with fibrocystic breast disease. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl, 1984; 123: 177-84.
5. Gateley CA, Maddox PR, Mansel RE, et al. Mastalgia refractory to drug treatment. Br J Surg. 1990; 77: 110-112.
6. Haagensen CD. Diseases of the breast. 2<sup>nd</sup> ed. WB saunders company, Phil. 1971.
7. Hinton CP, Williams MR, Roebuck EJ, et al. A controlled trial of danazol In the treatment of multipl recurrent breast cysts. The Br J Clin Prac, 1986;9: 368-71.
8. Küçükpınar TH, Çöl C. Fibrokistik mastopatide bromocriptine tedavisi. SSK tıp bülteni, 1987; 2:19-29.
9. Micaele MT, Goa B, Goa LK. Tamoxifen: A Reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs. 1989; 37: 451-90.
10. Richard GM, Roger SF. Tamoxifen as an alternative to surgical resection for selected geriatric patients with primary breast cancer. Arch Surg 1989; 124: 548-51.
11. Stewart GR. The treatment of symptomatic benign breast disease with danazol. Aust NZ J Obstet Gynaecol 1988; 28: 299-304.
12. Üstün EE. Mastodinia Nedenleri ve Gerçek Mastodiniada Radyolojik Tanı. Türkiye Klinikleri, 1983; 3: 267-70.
13. Yeşilkaya Y, Bengisu N, Şahin M, ve ark. Primer Meme Kanserinin tedavisinde Tamoxifen'in Yeri. Türkiye Klinikleri. 1991; 1: 40-3,