

## Meme Kanseri Nedeniyle Tamoksifen veya Arimidex Kullanan Postmenopozal Asemptomatik Hastaların Endometriyal Değişikliklerinin Karşılaştırılması

Doğukan Anğın<sup>1</sup>, Hüsnü Gökaslan<sup>2</sup>, Ferhat Ekinci<sup>3</sup>, Resul Karakuş<sup>1</sup>, Pınar Anğın<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İST., Türkiye

<sup>2</sup>Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği İstanbul, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Postmenopozal dönemde meme kanserli olan ve jinekolojik açıdan asemptomatik olup tamoksifen veya aromataz inhibitörü kullanan hastalardaki endometriyal değişikliklerin değerlendirilmesidir.

**Materyal metod:** Postmenopozal asemptomatik meme kanserli hastalar arasından en az altı aydır tamoksifen kullanan 22 hasta ve arimidex kullanan 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara rutin jinekolojik muayene sonrası bilateral uterin arter doppler sonografisi, transvajinal ultrasonografi ve salin infüzyon sonografisi uygulandı. Bu görüntüleme yöntemi sonrasında da hastalara pipelle kanülü ile endometriyal örnekleme uygulandı.

**Bulgular:** Gruplar arasında endometriyal değişiklikler ve ultrasonografik bulgular karşılaştırıldı. Tamoksifen kullanan hastaların 3'ünde (%13,5), arimidex kullanan hastaların 6'sında (%15) endometrial polip saptandı. Eşik değeri 8,5 mm alındığında transvajinal ultrasonografinin patoloji saptama duyarlılığı %33, özgüllüğü %90; eşik değeri 7,7 mm alındığında salin infüzyon sonografisinin duyarlılığı %33, özgüllüğü %92 olarak bulundu.

**Sonuç:** Bütün hasta grubumuzda tamoksifen kullanımı aromataz inhibitörüne kıyasla endometrial kalınlıkta daha fazla artışa yol açmıştır. Dopplerin endometrial patoloji açısından prediktif değeri saptanmamıştır. Transvajinal ultrasonografi mutlaka uygulanmalı, invazif bir işlem seçilecekse öncesinde salin infüzyon sonografisi uygulanmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Tamoksifen; aromataz; endometriyum; meme; postmenopoz

### İletişim Bilgileri:

**İlgili Doktor** : Doğukan Anğın

**Yazışma Adresi** : Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Tel:0216 391 0680-1314  
ala\_2001@hotmail.com

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the endometrial changes between asymptomatic postmenopausal women with breast cancer using tamoxifen or aromatase inhibitors.

**Design:** Asymptomatic postmenopausal patients with breast cancer who were on tamoxifen or arimidex therapy for more than six months were enrolled for the study. Twenty two women had been on tamoxifen and forty women had been on arimidex. Routine gynecologic exam was performed for all patients. Transvaginal ultrasonography, saline infusion sonography and bilateral uterine artery doppler sonography were performed for all patients. Later endometrial biopsy was applied to all patients with pipelle canula.

**Results:** The percentage of endometrial formations, sonography findings were compared between the two groups. Endometrial polip was detected in 3 patients who were on tamoxifen (13,5%) and 6 patients who were on arimidex (15%). The sensitivity of transvaginal ultrasonography was found to be 33% with a specificity of 90% when the cut-off level for endometrial thickness was set as 8,5 mm. When the cut-off level during saline infusion sonography was set as 7,7 mm the sensitivity was 33% and the specificity was 92%.

**Conclusion:** For our group of patients endometrial thickening was found to be higher in tamoxifen group when compared with the aromatase inhibitors group. Doppler sonography showed no predictive value for any endometrial pathology. Ultrasonography should be performed for screening, saline infusion sonography should be applied for any detected sonographic pathology before invasive diagnostic tests.

### GİRİŞ

Meme ve endometriyum kanserlerinde östrojen ve progesteron reseptörlerinin prognostik önemi belirlenmiştir. Hormon reseptör pozitifliği saptanan hastalarda anti-östrojen ajanlarla ya da östrojen sentezinin

engellenmesi ile %60-70 yanıt elde edilebilmektedir. Tamoksifen(tamoksifen) ve AI(aromataz inhibitörleri) en sık kullanılan ajanlardır. Selektif östrojen reseptör modülatörü olan Tamoksifen her evredeki meme kanserinin hormonal tedavisinde kullanılır, meme dokusu üzerine antiöstrojenik endometriyum üzerine östrojenik etki göstermektedir [1,2,3]. En güçlü etkisi PM(postmenopozal) uterusu görürken premenopozal uterusu pek etkisi yoktur. Meme kanseri tedavisi için Tamoksifen kullanımı endometriyum kanseri gelişim riskini arttırsa da bu bulgu Tamoksifen tedavisi alınmasın meme kanserli kadınlarda belirgin olan artmış endometriyum kanser riski ile karışmaktadır [4]. Aromataz enzimi östrojen üretiminden sorumludur, östrojen üretimindeki hız kısıtlayıcı basamağı katalize eder [5].

Aromataz kanserli endometriyal dokularda saptanmıştır [6]. Bu bulgular intratümoral aromataz aktivitesinin kanser patolojisinde rol oynayabileceğini göstermektedir [7]. AI ile endometriyal kanser tedavisi, in vivo olarak tümör dokularında östrojen üretimini bloke etmektedir [8]. Adjuvan meme kanseri için uygulanan AI tedavisi, PM hastalarda endometriyal kanser riskini azaltarak koruma görevi yapmaktadır [9]. Ancak AI'nin teropatik etkinliği ileri endometriyal kanser olgularında net değildir. Amerika Jinekolojik Onkoloji Grubu anastrozol ile ileri evre, tekrarlayan, persiste endometriyal kanserlerde tedaviye teşvik edici sonuçlar elde etmesine rağmen AI'nin rahatça endometriyal kanser olgularında tedavi amaçlı kullanıp kullanılmayacağını net olmadığını belirtmiştir. [10,11,12].

Ne yazık ki endometriyal kalınlık 5mm altındayken de kanser görülmüştür. Yapılan birçok çalışmada 4 mm, 5 mm, 8 mm, 10 mm gibi eşik değerleri kullanılmış, ancak endometriyal örnekleme gerekeceği bir eşik değeri konusunda genel bir anlaşmaya varılamamıştır [13]. Mortaliteyi azaltan, kabul edilebilir, uygun ve iyi maliyet-etkinlik oranı bulunan bir testin mevcut olmaması nedeniyle rutin endometriyal kanser taraması yapılmamalıdır [14]. TV-USG(transvaginal ultrason) ve endometriyal örnekleme tarama için pahalıdır. Taramanın etkinliğini değerlendiren düzenli bir çalışma da yoktur. Poliklinik ortamında yapılan aspirasyon biyopsisi semptomatik, şüpheli vakalarda ilk basamaktır [15]. Polip ve submüköz myomların tanısında TV-USG ve sonohisterografinin tanıya katkısı çoktur [16].

## MAERYAL VE METOD

Çalışma, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Medikal Onkoloji Polikliniklerinde takipli hastalar arasından, kriterlere uygun olan ve çalışmayı kabul eden 62 hasta ile Aralık 2011-Mart 2012 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya meme kanseri nedeniyle altı ay ya da daha uzun süredir Tamoksifen ya da arimideks kullanan, asemptomatik, PM dönemde olan hastalar dahil edildi. Hastalar Tamoksifen kullanan 22 hasta ve arimideks kullanan 40 hasta olarak 2 gruba ayrıldı. Hastalara çalışma ile ilgili genel bilgiler sözel ve yazılı olarak verildi. Tüm hastalardan 'hasta bilgilendirme formu', 'aydınlatılmış çalışmaya katılma onam formu' ve 'rahim içi girişimsel onam formu' alındı.

Tüm hastalara jinekolojik muayene yapıldı. Ardından Voluson 730 Expert USG cihazı (GE Healthcare, Buckinghamshire, İngiltere) 3,5 Mhz abdominal prob kullanılarak bilateral internal os seviyesinde uterin arterler görüntülenerek B-mode taramada pulsatilite ve rezistans indeksleri ölçüldü. Sonrasında 5 Mhz vaginal prob kullanılarak sagittal planda çift tabaka endometriyal kalınlık ölçüldü. Endometriyal homojenite ve varsa intrakaviter sıvı koleksiyonu, endometriyal kistik alan not edildi. Pediatik 6 nolu foley sonda kullanılarak intrakaviteye 50-100 ml steril serum fizyolojik uygulandı ve eş zamanlı 5 Mhz transvaginal prob kullanılarak yapılan USG(ultrasonografi)'de sagittal ve transvers planda anterior ve posterior endometriyum ölçüldü, yer kaplayan lezyon varlığı, fokal asimetrik kalınlaşma varlığı not edildi. Son olarak bütün hastalara endometriyal pipelle kanülü (Coopersurgical, Trumbull, ABD) ile endometrial örnekleme yapıldı ve materyaller patolojik inceleme için gönderildi. Bütün jinekolojik uygulamalar aynı kişi tarafından gerçekleştirildi. İstatistiksel incelemeler için 'SPSS 16.0 for windows' (Microsoft Corp) programı kullanıldı. Tek gruptan elde edilen numerik verilerin toplam ortalamasıyla karşılaştırılmasında tek örnekleme t-testi (one-sample t-test), iki bağımsız gruptan elde edilen numerik verilerin ortalamalarının karşılaştırılmasında bağımsız örneklemlerde t-testi (independent samples t-test veya Student t testi) ve bunun nonparametrik alternatifleri olan Wilcoxon sıra toplamı testi (Wilcoxon rank sum test) ve Mann-Whitney U testi, ikiden fazla bağımsız gruptan elde edilen numerik

verilerin ortalamalarının karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve bunun nonparametrik alternatifi olan Kruskal Wallis testi, iki gruptan elde edilen kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki Kare ( $\chi^2$ ) ve McNemar testi kullanılırken tıbbi karar verme sürecinde testin ayırt ediciliğini belirlemek amacıyla ROC (Alıcı İşlem Karakteristikleri, Receiver Operating Characteristic) eğrisi kullanılmıştır. p değeri için 0.05 altındaki değerler anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 62 hastanın yaş ortalaması 55,9 (41-71;  $\pm 7,8$ ), parite ortalaması 2,8 (0-7;  $\pm 1,5$ ), menapoz sonrası geçen süre ortalaması 8,8 yıl (1-28;  $\pm 6,5$ ), ilaç kullanım süresi ortalaması 24,7 ay (6-60;  $\pm 18,3$ ), TV-USG'de endometrium kalınlığı ortalaması 5,3 mm (2-14,5;  $\pm 2,8$ ), SIS(salin infüzyon sonografisi)'te toplam endometrium kalınlığı ortalaması 4,16 mm (0,9-10;  $\pm 2,3$ ) olarak tespit edildi. TV-USG ile görüntüleme hastaların %75,8(n:47)'inde homojen endometriyum görüntüsü, %14,5(n:9)'inde endometrial kistik alan, %16,1(n:10)'inde intrakaviter sıvı varlığı gözlenirken SIS ile yapılan görüntüleme hastaların %8,1(n:5)'inde yer kaplayan lezyon, %16,1(n:10)'inde fokal asimetrik kalınlaşma tespit edildi. Tamoksifen kullanan 22 hastadan 3 'ünde (%13,6); arimideks kullanan 40 hastanın 6'sında (%15) olmak üzere toplam 62 hastanın 9'unda (%14) patolojik incelemede endometriyal polip saptandı; iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (p:0,661). Hiperplaziye rastlanmadı. Tamoksifen kullanan ve arimideks kullanan hastalar arasında yaş;  $49,2 \pm 5,3$  ve  $59,6 \pm 6,4$  (sırasıyla;  $p < 0,001$ ), menopozal sınırası geçen süre ortalaması;  $4,5 \pm 4,7$  ve  $11,2 \pm 6,2$  yıl (sırasıyla;  $p < 0,001$ ), TV-USG'de endometrium kalınlığı;  $6,4 \pm 3,4$  ve  $4,7 \pm 2,2$  mm (sırasıyla;  $p = 0,029$ ), SIS'te toplam endometrium kalınlığı  $5,1 \pm 3,6$  ve  $3,6 \pm 2,1$  mm (sırasıyla;  $p = 0,009$ ) ve intra-

kaviter sıvı varlığında %0-%25 (sırasıyla;  $p:0,01$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. Toplamda endometriyal patoloji saptanan (n:9) ve patoloji saptanmayan (n:53) hastalar karşılaştırıldığında tek anlamlı fark yer kaplayan lezyon da izlendi (p:0,019) (Tablo 1). SIS'te yer kaplayan lezyonun endometriyal patoloji saptanmasındaki duyarlılığı %33, özgüllüğü %96, PPD'si %37, NPD'si %89 olarak tespit edildi (tablo 2). Doppler sonuçları incelendiğinde tmx grubunda PI ortalaması  $2,1 \pm 0,7$  ve RI ortalaması  $0,6 \pm 0,1$ ; AI grubunda ise PI  $2,2 \pm 0,6$  ve RI  $0,6 \pm 0,09$  (sırasıyla;  $p:0,64$  ve  $p:0,12$ ) olarak bulundu. Patoloji olan ve olmayan grup karşılaştırıldığında PI  $1,9 \pm 0,8$  ve RI  $0,6 \pm 0,08$ ; PI  $2,3 \pm 0,6$  ve RI  $0,6 \pm 0,1$  (sırasıyla;  $p:0,15$  ve  $p:0,58$ ) şeklinde tespit edildi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

ROC curve verilerine göre eşik değeri TV-USG için 8,5 mm; SIS için 7,7 mm hesaplandı. TV-USG eşik değeri 8,5 mm baz alındığında bütün hastalar için patoloji saptama duyarlılığı %33, özgüllüğü %90, PPD'si %37, NPD'si %88 olarak bulundu. SIS'te eşik değeri 7,7 mm baz alındığında bütün hastalar için patoloji saptama duyarlılığı %33, özgüllüğü %92, PPD'si %42, NPD'si %89 olarak bulundu. Tamoksifen ve arimideks grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise TV-USG'nin eşik değeri 8,5mm baz alındığında Tamoksifen kullanan hastalarda patoloji saptama duyarlılığı %33, özgüllüğü %78, PPD'si %20, NPD'si %88 iken arimideks kullanan hastalarda patoloji saptama duyarlılığı %33, özgüllüğü %97, PPD'si %66, NPD'si %89 olarak tespit edildi. Tamoksifen kullanan hastalarda SIS'in eşik değeri 7,7 mm baz alındığında patoloji saptama özgüllüğü %33, duyarlılığı %78, PPD'si %20, NPD'si %88, arimideks kullanan hastalarda ise patoloji saptama duyarlılığı %33, özgüllüğü %100, PPD'si %100, NPD'si %89 olarak tespit edildi (tablo 3, tablo 4).

PARAMETRELER	PATOLOJİ+(n:9)	PATOLOJİ-(n:53)	p
Yaş	57,4	55,6	0,406
Gravide	2,6	2,8	0,943
Parite	2,6	2,7	0,975
Menopoz sonrası geçen süre ortalaması (yıl)	11,5	8,3	0,186
Kullanım süresi (ay)	16,5	26,1	0,303
Endometrium kalınlığı (TV-USG/mm)	6,3	5,1	0,312
Toplam endometrium kalınlığı (SIS/mm)	5,4	3,9	0,171
Endometrial kistik alan (TV-USG/%)	22,2	13,2	0,607
Intrakaviter sıvı (TV-USG/%)	22,2	15,1	0,629
Homojen endometrium (TV-USG/%)	66,7	77,4	0,674
Heterojen endometrium (TV-USG/%)	33,3	22,6	0,674
Fokal asimetrik kalınlaşma (SIS/%)	33,3	13,2	0,151
Yer kaplayan lezyon (SIS/%)	33,3	3,8	0,019

Tablo 1. Endometrial patoloji saptanan ve saptanmayan gruplar arasında bulguların karşılaştırılması ve p değeri

	SIS(mm)	PATOLOJİ +	PATOLOJİ-	TOPLAM
Yer kaplayan	≥7,7	3	0	3
Lezyon var	<7,7	0	2	2
Toplam		3	2	5
Yer kaplayan	≥7,7	0	4	4
Lezyon yok	<7,7	6	47	53
Toplam		6	51	57
TOPLAM		9	53	62

Tablo 2. SIS te yer kaplayan lezyon varlığında patoloji saptanan ve saptanmayan hasta sayılarının karşılaştırılması, endometrial kalınlık için eşik değeri:7,7 mm ( SIS:salin infüzyon sonografisi)

AJAN	TV-USG(mm)	PATOLOJİ +	PATOLOJİ-	TOPLAM
TAMOK-	≥8,5	1	4	5
SİFEN	<8,5	2	15	17
Toplam		3	19	22
ARİMİDEKS	≥8,5	2	1	3
	<8,5	4	33	37
Toplam		6	34	40
TOPLAM		9	53	62

Tablo 3. TV-USG'de endometrial kalınlık için eşik değeri 8,5 mm alındığında Tamoksifen ve arimideks grubunda patoloji saptanan ve saptanmayan hasta sayıları (TV-USG:transvajinal ultrasonografi)

AJAN	SIS(mm)	PATOLOJİ +	PATOLOJİ-	TOPLAM
TAMOK-	≥7,7	1	4	5
SİFEN	<7,7	2	15	17
Toplam		3	19	22
ARİMİDEKS	≥7,7	2	0	2
	<7,7	4	34	38
Toplam		6	34	40
TOPLAM		9	53	62

Tablo 4. SIS'te endometrial kalınlık için eşik değeri 7,7 mm alındığında Tamoksifen ve arimideks grubunda patoloji saptanan ve saptanmayan hasta sayıları ( SIS:salin infüzyon sonografisi)

## TARTIŞMA

Primer olarak PM hastalarda kullanılan arimidex'in aromataz etkisiyle endometriyumunu incelttiği, Tamoksifen'nin da östrojenik etkiyle endometriyumunu kalınlaştırdığı bilinmektedir. AI ile tedavi öncesi ve sonrası endometriyal kalınlıktaki azalma AI kullanılan hastaların daha ileri yaşta olması sebebiyle yaş ile ilişkili olabilir, ancak tedavi sonrası endometriyal kalınlıktaki azalma yağlı dokudaki aromataz aktivitesinin fazla olmasından ötürü yaş ile negatif ilişkili de olabilir [17,18]. Çalışmamızda Tamoksifen kullanan hastalarda arimideks kullanan hastalara göre TV-USG'deki endometriyum kalınlığı ve SIS'teki toplam endometriyum kalınlığı anlamlı olarak fazla bulunurken genel olarak endometrial polip olan ve olmayan hastalar arasında yaş ve endometriyal kalınlıkta anlamlı fark izlemedik. Arimideks grubunun genel yaş ve menapoz sonrası geçen süre ortalamasının daha ileri olmasına bağlı yaş itibariyle doğal gelişen atrofinin de arimideks grubunda endometriyal kalınlığın tamoksifene nazaran ince olmasında payı olabileceğini düşündük. PM meme kanseri olan ve Tamoksifen tedavisi

alan 247 hasta ile 98 kontrol hastasının karşılaştırıldığı bir çalışmada TV-USG'deki ortalama endometriyal kalınlığın 3 yıllık tedavi sonrası 3,5 mm'den 9,2 mm'ye çıktığı izlenmiştir (p<0,001) [17]. Tamoksifen kullanan, TV-USG'de endometriyal kalınlığı >10mm olan, meme kanseri PM 171 hastaya histeroskopi ve küretaj uygulanmış, 88 hastada Tamoksifen tedavisine devam edilmiş, 83 hastada da anastrozol tedavisine geçilmiş, altı aylık tedavi sonrasında anastrozol alan grupta endometriyal kalınlıkta azalmada anlamlı fark izlenmiş ve ortalama 3-4 mm incelmeye olmuştur (p<0,0001). Ancak bu azalmanın, tedavi öncesi kalınlığın fazla olması ve yapılan histeroskopi ve küretaj sonrası polip, hiperplazi gibi patolojik dokunun ortadan kaldırılması sonucu olabileceği düşünülmüştür [18]. Berliere ve ark. Tamoksifen kullanan 31 meme kanserli hastaya arimideks uyguladıklarında arimideks'in endometriyal kalınlığı azaltmadığı yönünde karar vermişlerdir [19]. Duffy ve ark. Tamoksifen ve anastrozol uyguladıkları PM hastalarda anastrozol grubunda 2 yıl içerisinde endometriyal kalınlık 5 mm'den 3 mm'ye düşerken Tamoksifen grubunda 3,2'den 7 mm'ye çıkmıştır [20]. Genel

olarak AI ile tedavinin endometriyal polip, kanama, akıntı gibi yan etkilere tamoksifene oranla daha az neden olacağı düşünülmektedir [21,22]. Çalışmamızda patolojik incelemede endometriyal polip saptama yüzdeleri birbirine yakın (Tamoksifen %13,6; arimideks %15; p=0,661) tespit edildi. Gerber ve ark. PM Tamoksifen tedavisi alan, kanama tarifleyen veya asemptomatik olan hastalarda anastrozol tedavisine geçmenin kanama ve endometriyal kalınlıkta azalma nedeniyle biyopsiyi azalttığı ve endometriyal patolojilerin tamoksifene bağlı artabileceği belirtmiştir [18]. Duffy ve ark. 285 PM meme kanserli hastaya Tamoksifen ve anastrazol tedavisi uygulanan 2 yıl içerisinde çoğunlukla polip olan endometriyal anormallikler izlemiş, anastrozol grubunda daha az olmasına rağmen iki grup arasında anlamlı fark izlememiştir (p:0,14) [20]. Tamoksifen endometriyal kanser için risk teşkil ederken AI koruyucu da olabilir (OD:2,68) [23].

PM hastalarda endometriyal morfolojik görünüm ve intrakaviter sıvı varlığı endometriyal patoloji tanısında yardımcıdır [24], ancak intrakaviter sıvı patolojik bir belirteçten ziyade endometriyal malignitelerin takibinde prognostik olarak daha önemlidir [25]. Tamoksifen kullanan hastalarda TV-USG'de endometriyum görüntülenmesinde isviçre peyniri görünümü izlenebilir [26]. Tamoksifen kullanan hastalarda TV-USG endometriyum kalınlığını gerçeğinden kalın gösterebilir, ancak bu artış dilate kistik glandlara, ödematöz stroma ya da proximal myometriumdaki adenomyomatöz değişikliklere bağlı olabilir [27]. Endometriyuma uygulanacak SIS'in endometriyumla altta yatan myometriyumu ayırınada etkili olacağını düşünülmüştür [28]. SIS fokal intrakaviter lezyonların tanınmasına yardımcıdır ve ofis histeroskopiyle karşılaştırılabilecek derecede etkindir [29,30]. SIS ayrıca TV-USG ve körlemesine biopsi ile kaçabilen polipoid kitlelerin yakalanmasında etkilidir ve taramadaki duyarlılığı artırır [31,32]. Çalışmamızda TV-USG'nin patoloji saptama duyarlılığı %33, özgüllüğü %90, PPD'si %37, NPD'si %88 iken, SIS uygulandığında özgüllüğün %92'ye, PPD'nin %42'ye, NPD'nin %89'a çıktığını tespit ettik. Tamoksifen ve arimideks kullanan iki grup arasında intrakaviter sıvı varlığında (p:0,01), patoloji saptanan ve saptanmayan hastalar arasında ise yer kaplayan lezyon varlığında anlamlı fark izledik (p:0,019). Develioğlu ve ark. çalışmasında SIS yanlış pozitifliği azaltmış ve özgüllüğü arttırmıştır [33]. Fong TV-USG'nin özgüllüğünün SIS

ile birlikte kullanıldığında daha yüksek olduğunu göstermiştir [33,34]. PM endometriyal patolojisi olanlarda uterin arter doppler PI ve RI değerleri düşük olarak izlenmiştir, tahmini ön değeri olmakla birlikte evrensel kabul görmemiştir [35,36]. Benzer çalışmalarda tmx uterin arter RI ve PI değerlerinde düşüşe neden olduğu belirtilmişse de bu konuyla ilgili çalışmalar incelendiğinde sonuç olarak uterin arter doppler akımının tmx alan hastalarda endometriyal patoloji için prediktif bir değeri olmadığıdır [33]. Çalışmamızda da Tamoksifen/ arimideks kullanan grup arasında ve patoloji olan/olmayan grup arasında uterin arter RI ve PI değerlerinde anlamlı fark izlemedik.

Bir çok çalışmada TV-USG ile görüntülemeye endometriyal patolojileri öngörmek için eşik değeri genel olarak 5-10 mm arasında kullanılmıştır [13,32]. Düşük eşik değeri yüksek yanlış pozitifliğe, gereksiz ileri tetkiklere, daha yüksek eşik değerleri de önemli lezyonların gözden kaçmasına neden olmaktadır [37,38]. Çalışmamızda Tamoksifen kullanan hastalarda TV-USG'nin eşik değeri 8,5mm baz alındığında endometriyal polip saptanma da duyarlılığı %33, özgüllüğü %78, PPD'si %20, NPD'si %88, arimideks kullanan hastalarda ise duyarlılığı %33, özgüllüğü %97, PPD'si %66, NPD'si %89 olarak tespit edildi. İtonun asemptomatik hastalarda, Franchi'nin postmenopozal hastalarda yaptığı çalışmalarda eşik değeri olarak 9mm kullanılmış ve anlamlı spesifite, sensitivite değerleri elde edilmiştir [39,40]. Yine 9,5 mm eşik değerinin kullanıldığı postmenopozal-premenopozal meme kanserli tamoksifen tedavisi alan 60 asemptomatik hastayla yapılan bir çalışmada anlamlı %80 spesifite, %84 sensitivite elde edilmiş ve menopozal durumdan ve semptomlardan bağımsız olarak tamoksifen kullanan her kadın eşik değerinin 9-9,5 mm kullanılabileceği önerilmiştir [33]. Çalışmamızda hastalara medikal tedavi tarafımızca başlanmamıştır, 6 ay veya daha uzun süredir tedavi alan hastalar seçilmiştir, bu yüzden hastaların tedavi öncesindeki endometriyal değişiklikler bilinmediğinden tespit edilen endometriyal bulgu ve patolojilerin tedavi öncesinde mi yoksa tedavi süresince mi oluştuğu net değildir. Medikal tedavi almayan hastalar girişimsel işlem uygulanmasını istememiştir, bu yüzden kontrol grubu kurulamamıştır ve yine birçok hasta girişimsel işlemi reddetmiştir, hasta sayısı kısıtlı kalmıştır; bunlar çalışmamızın eksiklikleri arasında sayılabilir. TV-USG yanlış pozitifliğe, iatrojenik yaralanmalara neden

olabileceğinden taramada en iyi metot olmasa da tedavi öncesinde değerlendirmede uygun olabilir [17,41]. Çalışmamızda hastalar asemptomatik olmasına rağmen hem arimideks grubunda hem de Tamoksifen grubunda hiperplazi ya da malignite olmaksızın polipler saptandı. Endometriyal polip ile birlikte endometriyum kanseri görülme riski 4 kat artmış olduğundan asemptomatik olsun ya da olmasın Tamoksifen ya da arimideks kullanan hastalara belirli aralıklarla tarama yapılmasının uygun olduğunu düşünüyoruz. Genel olarak Tamoksifen kullanıyor olsun ya da olmasın tüm kadınların yıllık muayene olması, hasta asemptomatik ise endometriyum incelenmesi, sadece Tamoksifen alıyor diye endometriyal örnekleme ya da USG uygulanmaması önerilmektedir [13,42,43]. Amerikan Jinekoloji ve Pbstetri Derneği, Tamoksifen kullanan hastaların en az yılda bir yakın takip edilmesini, tarama testlerinin erken tanıyı sağlamadığını, pahalı ve invazif olduğu için rutin uygulanmamasını, daha iyi veriler elde edilinceye kadar Tamoksifen kullanımının 5 yıl ile sınırlandırılmasını; anormal kanama, lekelenme, lökore olursa araştırılmasını önermektedir [44].

## SONUÇ

Tamoksifen kullanımı arimideks'e kıyasla endometriyal kalınlıkta artışa yol açmaktadır. Arimideks endometriyum kalınlığını azaltarak atrofiye neden oluyor gibi görünmektedir, ancak arimideks kullanan hastalarda da endometriyal polip saptanabildiğinden endometriyal hiperplazi ya da kanser tedavisinde kullanımı açısından daha ileri düzey çalışmalara ihtiyaç vardır. Tamoksifen ve arimideks kullanan hastalarda ilaç kullanımı ile ilişkili ya da ilişkisiz endometriyal patoloji gelişebilmektedir, bu yüzden hastalara asemptomatik olsa dahi en az yılda bir kez tarama önerilmelidir, TV-USG mutlaka uygulanmalı, şüpheli bulgularda ileri tetkikler planlanmalıdır. Eğer invazif bir işlem seçilecekse öncesinde SIS uygulanması faydalıdır. Taramalarda kullanılacak eşik değeri için 5-9 mm arasındaki değerler uygun gibi görünse de net bir değer belirlemek güçtür, ileri tetkikler için sadece eşik değeri değil, TV-USG ve SIS bulguları birarada değerlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Jordan V. The development of tamoxifen for breast cancer therapy: A tribute to the late Arthur Walpole. *Breast Cancer Res Treat* 1988;11:197-209.

2. Ward H. Antiestrogen therapy for breast cancer-A trial of tamoxifen at two dose levels. *Br Med J* 1973;1:13-14.

3. Jordan VC, Dix CJ, Ailen KE. The effectiveness of long term treatment in laboratory model for adjuvant hormone therapy of breast cancer. In: *Salman SE, Jones SE (ed). Adjuvant therapy of cancer. New York: Grune and Stratton; 1979. pp.19-24.*

4. Assikis V, Jordan V. Gynecologic effects of tamoxifen and the association with endometrial carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet* 1995;49:241-257.

5. Karaer ●, ●ruc S, Koyuncu F. Aromatase inhibitors: possible future applications. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:699-706.

6. Bulun S, Economos K, Miller D, Simpson E. CYP19 (aromatase cytochrome P450) gene expression in human malignant endometrial tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994; 79:1831-1834.

7. Lu ●, Nakamura J, Savinov A, et al. Expression of arara tase protein an d messen ger ribon ucleic acid in im epithelial cells and evidence of functional significance; locally produced estrogen in human breast cancers, *Enrj crinology* 137:3061-8, 1996.

8. Yamamoto T, Fukuoka M, Fujimoto Y, Kitawaki J, Nakakoshi M, Yoshihama M et al. Inhibitory effect of a new androstenedione derivative, 14 alpha-hydroxy-4-androstene-3,6,17-trione (14 alpha-●HAT) on aromatase activity of human uterine tumors. *Journal of Steroid Biochemistr.* 1990;36:517-521.

9. Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, Philips K, Wells M, Pollard S et al. The ATAC adjuvant breast cancer trial in postmenopausal women: baseline endometrial subprotocol data. *Bjog.* 2003;110:1099-1106

10. Rose B, VanLe L, Bell J, Walker J, Lee R. A phase II trial of anastrozole in advanced recurrent or persistent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2000;78:212-216

11. Burnett B, Amezcua C. Anastrozole, an aromatase inhibitor, and medroxyprogesterone acetate therapy in premenopausal obese women with endometrial cancer: a report of two cases successfully treated without hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 2004;94:832-834.

12. Bulun S, Chen D, Lu M, Zhao H, Cheng Y, Demura M, et al. Aromatase excess in cancers of

breast, endometrium and ovary. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007 Aug-Sep;106(1-5):81-9.

13. Creasman D. Uterus Adenokarsinomu. Ayhan A. *Klinik Jinekolojik Onkoloji*, 6. Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2003;142-143.

14. Koss L, Schreiber K, Oberlander SG, et al. Detection of endometrial carcinoma and hyperplasia in asymptomatic women. *Obstet Gynecol* 1984;64:1-11.

15. Chambers J, Chambers S. Endometrial sampling: When? Where? Why? With what? *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:28-39.

16. Bourne T, Campbell S, Steer C, et al. Detection of endometrial cancer by transvaginal sonography with color flow imaging and blood flow analysis: a preliminary report. *Gynecol Oncol* 1991;40:253-259.

17. Gerber B, Krause A, Heiner M, et al. Effects of adjuvant tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvag. ultrasound. *J Clin Oncol* 2000;18:3464-3470.

18. Gerber B, Krause A, Reimer T, Mylonas I, Makovitzky J, Kundt G et al. Anastrozole versus Tamoxifen Treatment in postmenopausal Women with Endocrine-Responsive Breast Cancer and Tamoxifen-Induced Endometrial Pathology; *Clin Cancer Res* 2006;February15;12(4)

19. Berliere M, Galant C, Charles A, Brichard V, Pilette P, Donnez J. Endometrial evaluation is a very important tool in the management of breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2002;38:S67-8.

20. Duffy S, Jackson T, Lansdown M, Philips K, Wells M, Pollard S et al. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: first results of the endometrial sub-protocol following 2 years of treatment; *Hum Reprod.* 2006 feb; 21(2):545-53

21. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365:60-2.

22. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003;98:1802-10.

23. Duffy S, Greenwood M. The endometrial cancer data from the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone

or in Combination) trial indicates a protective effect of anastrozole (Arimidex) upon the endometrium. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82:29.

24. Weber G, Merz E, Bahlmann F, Rosch B. Evaluation of different transvaginal sonographic diagnostic parameters in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:265-70.

25. Dijkhuizen F, Brodmann HAM, Oddens B, Roumen R, Coebergh J, Heintz A. Transvaginal ultrasonography and endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Maturitas* 1996;25:45-50.

26. Goldstein SR. Postmenopausal endometrial fluid collections revisited: look at the doughnut rather than the hole. *Obstet Gynecol* 1994;83:738-40.

27. Goldstein SR. Unusual ultrasonographic appearance of the uterus in patients receiving tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:447-51.

28. Mourits M, Van der Zee A, Willemse P, Ten Hoor K, Hollema H, De Vries EGE. Discrepancy between ultrasonography and hysteroscopy and histology of endometrium in postmenopausal breast cancer patients using tamoxifen. *Gynecol Oncol* 1999; 73:21-6.

29. Ballard P, Tetlow R, Richmond I, Killick S, Purdie DW. Errors in the measurement of endometrial depth using transvaginal sonography in postmenopausal women on tamoxifen: random error is reduced using saline instillation sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:321-6

30. Brown S, Coddington CC, Schnorr J, Toner JP, Gibbons W, Lehninger S. valuation of outpatient hysteroscopy, saline infusion hysterosonography, and hysterosalpingography in infertile women: a prospective, randomized study. *Fertil Steril* 2000;74:1029-34.

31. Schwartz L, Snyder J, Horan C, Porges R, Nachtigall L, Goldstein S. The use of transvaginal ultrasound and saline infusion sonohysterography for the evaluation of asymptomatic postmenopausal breast cancer patients on tamoxifen. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:48-53.

32. 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

33. Develioglu O, Omak M, Bilgin T, Esmer A, Tüfekçi M. The endometrium in asymptomatic breast cancer

patients on tamoxifen: value of transvaginal ultrasonography with saline infusion and doppler flow. *Gynecologic Oncology* 2004; 93:328-335.

34. Fong K, Kung R, Lytwyn A, Trudeau M, Chapman W, Nugent P, et al. Endometrial evaluation with transvaginal US and hysterosonography in asymptomatic postmenopausal women with breast cancer receiving tamoxifen. *Radiology* 2001; 220:765-73.

35. Bourne T, Campbell S, Whitehead M, Royston P, Steer C, Collins W. Detection of endometrial cancer in postmenopausal women by transvaginal ultrasonography and colour flow imaging. *Br Med J* 1990;301:369

36. Sladkevicius P, Valentin L, Marsa 'l K. Endometrial thickness and Doppler velocimetry of the uterine arteries as discriminators of endometrial status in women with postmenopausal bleeding: a comparative study. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:722-8

37. Pepper J, Oyesanya O, Dewart P, Howell A, Seif M. Indices of differential endometrial: myometrial growth may be used to improve the reliability of detecting endometrial neoplasia in women on tamoxifen. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:408-11.

38. Strauss H, Wolters M, Methfessel G, Buchmann J, Koelbl H. Significance of endovaginal ultrasonography in assessing tamoxifen-associated changes of the endometrium. A prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:697-701.

39. Franchi M, Ghezzi F, Donadello N, Zanaboni F, Beretta P, Bolis P. Endometrial thickness in tmx-treated patients: an independent predictor of endometrial disease. *Obstet Gynecol* 1999;93:1004-8.

40. Ito T, Katagiri C, Murata Y, Hamazoe R, Morita K. Indication for histological examination of endometrium in breast carcinoma patients receiving tamoxifen therapy. *J Obstet Gynaecol Res* 2001;27(3):141-5.

41. Duffy S, Jackson T, Lansdown M et al. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: baseline endometrial sub-protocol data on the effectiveness of transvaginal ultrasonography and diagnostic hysteroscopy. *Hum Reprod* 2005; 20:294-301.

42. Creasman D. Uterus Adenokarsinomu. Ayhan A. *Klinik Jinekolojik Onkoloji*, 6. Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2003;139-140

43. Berek S. Uterus Kanseri. Erk A, Berek & Novak *Jinekoloji*, 13. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002; 1145-1146.

44. Gomel V. Uterus Kanseri. Attar E. Gomel'in *Jinekolojisi*, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2007; 155-156

**Not:** Bu çalışma 2012 Mayıs ayında onaylanmış olan uzmanlık tezinden uyarlanmıştır, etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmada herhangi bir sponsor kullanılmamıştır. Çalışmamız prospektif bir çalışmanın tanısai doğruluğu açısından STARD (standards for the reporting of diagnostic accuracy studies ) beyanatına uygundur.