Arşiv Kaynak Tarama Dergisi
Archives Medical Review Journal

Tamoksifen Kullanan Hastaların Jinekolojik Yönden Değerlendirilmesi

Gynecological Evaluation of Patients Using Tamoxifen

Ümran Küçükgöz Güleç[1], Semra Paydaş[2], Ahmet Barış Güzel[1]

[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, [2]Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

Breast cancer is the most common cancer in women in the world and in our country. As in other malignant tumors women with breast cancer require multidisciplinary approach and follow up. Seventy percent of breast cancers are hormone sensitive. Tamoxifen is a non- steroidal selective estrogen receptor modulator (SERM) and is used both in pre-menopausal and post-menopausal periods both as adjuvant endocrine treatment and in metastatic setting in patients with hormone receptor positive breast cancer. Tamoxifen is the most commonly used anticancer drug in the world and has important gynecological side effects in addition to other side effects. It increases some benign gynecological pathologies in addition to increased risk of malignancies including şarcoma and carcinosarcoma, especially endometrial carcinoma.

The aim of this review is to emphasize the important points during gynecological follow-up in a woman using tamoxifen.

Keywords: Breast cancer, tamoxifen, gynecological evaluation

ÖZET

Meme kanseri dünyada ve ülkemizde kadınlarda en sık görülen kanserdir. Diğer malign tümörlerde olduğu gibi meme kanserli kadınların takibi de multidisipliner yaklaşım gerektirir. Meme kanserlerinin %70 kadarı hormon duyarlıdır. Tamoksifen hormon reseptörü pozitif meme kanserli olguların hem adjuvan amaçlı hem de metastatik dönemde endokrin tedavilerinde hem pre-menopozal hem de post-menopozal dönemde etkili non-steroid selektif östrojen reseptör modülatörüdür (SERM). Dünyada en fazla kullanılan anti-kanser ilaç olan tamoksifenin diğer yan etkilerinin yanısıra önemli jinekolojik yan etkilere yol açabilir. Tamoksifen bazı benign jinekolojik patolojileri artırmakla kalmaz endometrial karsinom başta olmak üzere sarkom, karsinosarkom gibi bi-fazik malignansilerin de görülme sıklığını artırır.

Tamoksifen kullanan veya kullanmış bir kadının jinekolojik açıdan takibindeki önemli noktalar bu derlemenin amacıdır.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, tamoksifen, jinekolojik değerlendirme

Giriş

Tamoksifen; non-steroid selektif östrojen reseptör modülatörüdür (SERM).[1] İlk üretimi 1960' lı yıllarda hormonal kontraseptif amaçlı olup, daha sonradan ovulasyon indüksiyonu yaptığı ve adetlerin düzenini bozduğu (oligomenore) gözlenmiştir[1]. 1973 yılında meme kanserli doku kültürlerinde anti-proliferatif etkinliğinin gösterilmesi üzerine 1977 yılında nod (+), postmenopozal hastalarda ilk Food and Drug Administration (FDA) onayını, 1992' de pre- menopozal dönemdeki meme kanserinin adjuvan yönetiminde onayını almıştır[2]. 1998 yılında meme kanseri riski yüksek hastalarda profilaktik tedavide kullanımı[3], 2013 yılında ise adjuvan endokrin tedavi amaçlı 5 yıllık kullanım süresinin 10 yıla çıkarılmasının yaşam avantajı gösterilmiştir[4,5]. Hem pre-menopozal, hem de post-menopozal dönemdeki hormon reseptör pozitif meme kanserli olguların yönetiminde adjuvan endokrin tedavide kullanılır[6]. Başka bir kullanım alanı ise meme kanseri riski yüksek olan hastalarda kemoprofilaktik olarak kullanımıdır[3]. Düşük toksisitesi, yüksek etkinliği, kolaylıkla ulaşılabilen ve uygulanabilen bir ilaç olması nedeni ile tüm dünya da en fazla kullanılan antikanser ilaçtır.

2021;30(1):45-51
doi:10.17827/aktd.899315

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir ve dünyada 44 milyondan fazla tanı almış meme kanserli kadın olduğu tahmin edilmektedir[7]. Hem sık görülmesi, hem de can yakıcı bir problem olması nedeni ile kadın sağlığı problemlerinde önemli bir yer tutar. Meme kanserinin hormon duyarlı bir tümör olduğu bilgisi çok eskidir ve hormon reseptör pozitif olan olgular tüm olguların % 60-75'ini oluşturmaktadır[8]. Hormon reseptörü pozitif meme kanseri oranı yaş ilerledikçe artar. Adjuvan endokrin tedavinin (ET) en önemli prediktif faktörü tümörün hormonal durumudur[8]. Hormon negatif olan hastalara ET önerilmez. Meme kanserli olguların risk gruplarının belirlenmesi ve adjuvan tedavilerinin planlanmasında 2011 yılından beri moleküler sınıflama kullanılmaktadır[9]. Esas olarak östrojen reseptörüne (ER), progesteron reseptörüne (PR) immünohistokimya ile nüklear boyanma değerlendirilerek (boyanmanın oranı ve şiddeti belirtilerek, örneğin %10, zayıf boyanma gibi) her2/ neu ekspresyonuna immunohistokimya ile gerekirse FISH yöntemi ile amplifikasyonu değerlendirilerek (2+ sonuç FISH ile amplifikasyonun değerlendirilmesini gerekli kılar) ve bir proliferasyon belirteci olan ki-67 ekspresyonuna immunohistokimyasal yöntem ile bakılır[10]. Bu sınıflamada 4 grup belirlenmiştir:

- Luminal A olarak isimlendirilen grup olguların %50- 60'ını oluşturan, ER ve PR kuvvetli pozitif oldukları için ET'den en fazla yanıt beklediğimiz, her2 negatif, ki-67 düşük ve moleküler genetik yöntemler ile düşük risk işaret eden gruptur. En iyi prognoz bu gruptadır: 5 yıllık yaşam beklentisi % 90.
- Luminal B benzeri tümörler (görülme sıklığı % 15), her2' nin pozitif olma durumuna göre 2 alt sınıfta değerlendirilirler. Bu grup, ER ve PR'nin daha düşük oranda ve zayıf boyandığı tümörlerdir ve ki-67 yüksek olabilir. Bu grup olguların kemoterapi (KT) gereksinimleri yüksek olup ET de önerilir. 5 yıllık yaşam beklentisi %40' a düşer.
- 3. Grubu her2 + olan grup oluşturur. Bu grubun ER, PR negatif olup 5 yıllık yaşam beklentisi %30'dur. ET'nin yeri yoktur.
- Son grup ise triple negatif olarak bilinen bazal tip ER, PR, her2'nin üçünün de negatif olduğu %10-20 görülme sıklığına sahip olan gruptur. ET'nin yararı yoktur.

Genel Gözden Geçirme

Meme Kanserinde Adjuvan ET

Meme kanseri olup ER/PR pozitif olan olguların adjuvan ET tedavileri ya estrojen üretimini engelleyerek ya da fonksiyonu engelleyerek mümkün olabilir[8]. Pre-menopozal dönemdeki bir kadında östrojenin ana kaynağı overdir. Post-menopozal dönemde ise overdeki üretimin devre dışı kalması nedeni ile ana kaynağı androjenik prekürsörlerden periferik dokuda özellikle de yağ dokusunda aromataz enzimi sayesinde üretilen estriol hakim olan östrojendir. Bu nedenle ET planlanırken hastanın menopoz durumunun değerlendirilmesi gerekir. Östrojen üretimini aromataz enzimini bloke ederek engelleyen Aromataz İnhibitörleri (Aİ- Üçüncü kuşak selektif Aİ: Anastrozol, letrozol ve eksemestan) pre-menopozal yaş grubundaki hastalarda tek ajan olarak kullanılmazlar. SERM' ler (Tamoksifen veya toremifen) ise farklı dokularda ve hatta aynı dokuda farklı dönemlerde hem östrojenik hem de anti-östrojenik etki gösterebilir[11]. 60 yıldır bilinen, 50 yıldır kullanılan bir ilaç olmasına rağmen etkileri açısından son derece karmaşık olup meme kanserinde hem pre-menopozal hem de post-menopozal yaş grubu hastalarında ET' de kullanılır. Tamoksifenin yanısıra Raloksifen ve Toremifen de diğer SERM grubu ilaçlar olarak kullanılırlar[12].

Meme kanseri adjuvan ET'de önerilen doz 20 mg/gün'dür[10]. Metastatik meme kanseri tedavisinde FDA'in onayladığı doz aralığı 20-40 mg/gün olsa da yüksek dozun avantajı gösterilememiştir[10]. Meme kanseri açısından yüksek riskli grupta kemoprofilaksi için önerilen dozu da 20 mg/gün olup daha düşük dozların (5 mg/gün) etkinliğini araştıran çalışmalar devam etmektedir[8]. Tamoksifen alan pre-menopozal olgularda mutlaka kontrasepsiyon önerilmelidir. Endokrin tedaviye, KT alacak hastalar için KT bitiminde başlanmalıdır. Radyoterapi ile eş-zamanlı kullanılabilir.

Meme kanserli olguda adjuvan tedavi seçiminde kriter hastanın menopoz durumudur.

Pre-menopozal Hastalardaki Tedavi Seçenekleri

1. Tamoksifen ± Ovaryan ablasyon (OA) veya over fonksiyonlarının supresyonu (OS). OS, LH releasing hormon anologu (LHRHa) ile sağlanır. Tamoksifen kullanılması kontrendike olan hastalarda (periferik venöz hastalık, tromboemboli öyküsü, kontrolsuz vajinal kanamalar gibi) hastalarda LHRHa + Aİ kullanılabilir.
2. LHRHa/OA + Aİ kombinasyonu olarak sıralanabilir. Tedaviye önce LHRHa ile başlanmalıdır. [8]

Post-menopozal Hastalardaki Tedavi Seçenekleri

1. SERM: Tamoksifen veya toremifen
2. Aİ: Üçüncü kuşak selektif Aİ: Anastrozol, letrozol ve eksemestan olarak sınıflandırılır.

İlaçların ideal kullanma sürelerini belirlemeye yönelik çalışmalar devam etmektedir. Gen ekspresyon profillerinin tedavi seçimindeki önemi giderek artmaktadır.[8]

Tamoksifenin Uzatılmış Kullanım Süresi

2013 yılında sonuçları açıklanan ATLAS (n:12.894) çalışmasına kadar kabul edilen süre 5 yıl idi[4]. Aslında bu çalışmadan önce uzun süreli kullanımın sonuçlarını değerlendiren 3 çalışma daha yapılmış ve sonuçları anlamlı bulunmamıştı (NSABP B14 çalışması n:1172, İskoç çalışması n: 342, ECOG E4181/E5181 çalışması n: 193)[8]. ATLAS çalışması kendinden önceki çalışmalardan belki de hasta sayısının yüksekliği nedeni ile sonuçları açısından farklı oldu. Uzatılmış (10 yıl) tamoksifen kullanımının meme kanserine bağlı ölümü azalttığı (RR:0.71, p=0.02) gösterildi. Peşine sonuçlanan aTTOM çalışması[5] da (n=6.953) ve her ikisinin sonuçlarının beraber değerlendirilmesinde yaşam avantajı gösterildiği için uygun olan hastalarda daha uzun süre tamoksifen kullanımı sözkonusudur[5,13]. Hangi hastalarda tamoksifen daha uzun süreli kullanılmalıdır sorusuna cevap arayan çalışmalar güncel olacaktır.

Aİ'lerinin de uzun süreli kullanımının etkilerini sorgulayan çalışmalar mevcuttur. Ardışık ET önemli bir seçenektir. Tamoksifen başlanmış hasta post-menopozda Aİ ile devam edebilir veya Aİ yan etkileri veya süre nedeni ile kesilecek hastaya tamoksifen önerilebilir[8].

Etki mekanizması

Tamoksifen, memede estrojen reseptörünün kompetatif inhibitörü olup proliferasyonu engeller. Fonksiyonu karışık olup kadın genital sisteminde farklı dönem ve dokularda farklı etkiler gösterebilir: östrojenik-antiöstrojenik etki[14]. Pre-menopozal dönemde endometrium üzerinde tamoksifenin anti-östrojenik etkisi hakimdir. Bu dönemde tamoksifenin hipotalamik- hipofizer-ovarian aks üzerindeki etkisi klomifen sitrata benzer[14]. Post-menopozal dönemde endojen östrojen seviyesi düşük olduğu için agonistik etkisi hakimdir ve endometrial proliferasyon yapar[15]. Bu etkisine:

- MAP kinaz yolağını aktive etmesi (c-MYC ve insulin-like growth factor 1 (IGF1) yolakları)
- Estrogen receptör-alfa ve membrane-associated estrogen receptor G protein-coupled receptor 30 (GPR30) expresyonlarını değiştirmesi
- ERK and Src sinyalleri ile hücre migrasyonunu etkilemesi
- DNA hasarı oluşturması
- Pro-survival unfolded protein response (UPR) yolağında up-regülasyon gibi kritik yolaklarda yaptığı değişikliklere bağlı olabileceği düşünülmektedir[16]. Ancak bu önerilerin bütünlüğü kesin olmayıp, moleküler düzeyde yaptığı değişiklikler hakkında henüz yeterli bilgiye sahip değiliz.

Hem pre-menopozal hem de post-menopozal tamoksifen kullanan hastalarda K-RAS mutasyonlarının %40-75 oranında arttığı gösterilmiştir[17].

Tamaksifenin Genital Sistem Dışındaki Etkileri ve Yan Etkileri

Menopozal semptomlar santral antagonist etki ile ilişkili olup iyi bilinen yan etkisidir. Bunun dışında atrofik üretrit, artralji yapabilir. En önemli yan etkisi ise derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli riskini artırmasıdır ve özellikle kullanımın ilk yıllarında daha belirgindir. Bu nedenle öyküde risk görülen hastada tamoksifen kullanılmamalıdır. Arteriyel tromboz riskinde artış da bildirilmektedir. Olumlu etkileri açısından ise total kolestrol ve LDL seviyesini düşürmesi ve osteopeni ve osteoporotik kemik kırık riskini azaltması söylenebilir[18].

Tamoksifenin Genital Sistem Üzerine Etkileri

Pre-menopozal tamoksifen kullanan hastalarda anormal uterin kanama (AUK) sık görülen bir yan etkidir. Bu olguların yaklaşık ¼'ünde polip ve hiperplazi olmak üzere endometrial patolojiler saptanır. Bununla birlikte pre-menopozal hastada endometrium karsinom riski yok denilebilecek kadar azdır[15]. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) çalışmasında jinekolojik patolojilerden endometrial polipler (RR = 1.9, 95% CI = 1.55-2.41), myomlar (RR = 1.3, 95% CI = 1.14-1.55), endometriozis (RR = 1.9, 95% CI = 1.35-2.70), ovaryan kistler (RR = 1.5, 95% CI = 1.20-1.78), ve jinekolojik cerrahilerin oranı: histerektomi (RR = 1.6, 95% CI = 1.29-1.88) artmış olarak bulunmuştur[19]. Postmenopozal hasta grubunda ise endometrial polipler (RR = 2.4, 95% CI = 1.76-3.24), myomlar (RR = 1.4, 95% CI = 1.04-1.80), endometriozis (RR = 1.9, 95% CI = 1.29-5.58) ve histerektomi oranı (RR = 2.2, 95% CI = 1.60-3.13) artmış olarak bulunmuştur. Basit atipisiz hiperplazi ihtimalinin de arttığı (RR = 2.06, 95% CI = 1.64-2.60) gösterilmiştir[19].

Toplamda 75,170 pre veya post-menopozal adjuvan endokrin tedavi alan meme kanserli olgunun değerlendirildiği bir çalışmada; jinekolojik semptom görüleme sıklığı pre-menopozal –tamoksifen kullanan hastalarda %20 iken jinekolojik girişim ihtimali %34, post-menopozal tamoksifen kullanan hastalar için semptom %12 iken girişim % 11, post-menopoz Aİ kullanan grupta ise semptom % 3.5 iken girişim oranı % 6.8 olarak ($p<0.001$) olarak bulunmuştur. Aİ kullanan gruba göre semptom ve girişim riskinin tamoksifen kullanan hem pre hem de post-menopozal hastada çok arttığı vurgulanmıştır[20].

Endometrial polipler en sık görülen endometrial patolojilerdir. Dört yıldan uzun süre tamoksifen alan post-menopozal olguların %11'inde polip (tek, multiple, büyük>2cm olabilir) görülür[12,21]. Öncesinde polibi olan olgularda rekürrense sık rastlanılır. Pre- menopozal tamoksifen kullanan hastalarda polip oranı %7 olup, genel popülasyondan farklı değildir. Yönetimde ve tanıda histeroskopi (H/S) önemlidir. Tedavide rezeksiyon önerilir.

Endometrial hiperplazi riskinin post-menopozal hastalarda arttığı iyi bilinen bir gerçek iken pre-menopozal hastalarda bu artış söz konusu değildir. Atipili hiperplazi varlğında eş-zamanlı kanser ihtimali unutulmamalıdır. Atipisiz hiperplazi varlığında da tamoksifen kullanan hastada önerilen tedavi şekli histerektomidir. Çünkü progestin tedavisi meme kanserinde kontrendikedir. Hiperplazi riskinden dolayı levonorgestrel salan intra-uterin araç (LNG IUD) profilaktik kullanımının etkinliğini ve güvenilirliğini sorgulayan çalışmaların meta-analizinde polip, hiperplazi riskini düşürdüğü gösterilmekle birlikte uzun dönem meme üzeindeki etkileri açısından güvenirliği tartışılır[22].

Endometrial karsinoma riskinin arttığı post-menopozal hastalar için iyi bilinen bir sonuç olup (RR: 2-3) risk pre-menopozal hastalar için söz konusu değildir[23]. Kanser riski kullanım süresi ile ilişkili olup, tamoksifen tedavisi kesildikten 7 yıl sonrasına kadar devam eder. International Breast Cancer Intervention Study-1 (IBIS-1; n = 7154) çalışmasında, 5 yıllık tamoksifen kullanımı sonrasında 50 yaş altında RR 1.19 iken, 50 yaş üstünde RR 3.32 olarak bulunmuştur. Kullanım süresi arttıkça endometrial kanser riski artar[24]. ATLAS çalışmasında 10 yıl kullanan grupta kanser oranı %3.1 iken, 5 yıl kullanan grupta %1.6'dır (RR:1.7).[4] Kullanılan günlük dozun 20 mg dan 40' a çıkarılması ile kanser riskinde artış gösterilmemiş olmasına rağmen kümülatif dozun önemli olduğu gösterilmiştir. Tamoksifen kesildikten sonra yapılan ultrasonografik takiplerde endometriumun zamanla inceldiği gösterilmiştir[25]. Endometrium kanseri saptanan olgunun yönetimi cerrahi olarak yapılmalıdır. Bu endometrial kanserlerin prognozunun daha eski çalışmalarda normal popülasyonda görülen endometrial kansere benzer olduğu düşünülse de tamoksifen kullanım süresi ve kümülatif dozu ile ilişkili olarak gelişen endometrial kanserlerin daha ileri evrede, non-endometrioid

patolojide (clear cell ve seröz: %15.9 / 8.7; karsinosarkom: %8.4 / 3.7) ve daha kötü moleküler özellikler gösterdikleri (daha yüksek p53 mutant) ortaya konulmaktadır[26].

Uterin sarkom ve karsinosarkom, riskini arttırmaktadır[27-30]. Semptom olarak genellikle AUK vardır. Karsinosarkom riski, sarkom riskinden yüksektir. Sarkomların görülme sıklığının az olmasından dolayı rölatif riskleri düşük olsa da tamoksifen kullanan kadında daha önce olmayan kütlesel lezyon ve AUK varlığında bu patolojiler unutulmamalıdır. Leiyomyosarkomların yanı sıra adenosarkom ve stromal sarkom riskinin de arttığı bildirilmiştir[29,30]. Sarkomlar genel olarak ileri evrede yakalanırlar ve tamoksifen kullanacak hastalar bu açıdan da bilgilendirilmelidir.

Pre-menopozal hastalarda over kistlerinin görülme sıklığını arttırırlar. Genellikle tek veya iki taraflı basit kistlerdir. Genç yaş ve yüksek estrojen seviyesi ile over kisti görülmesi arasında ilişki gösterilmiştir. Genellikle tedaviye başlandıktan sonraki aylarda saptanırlar. Tabi ki BRCA durumu bu kistlerin takibinde önemlidir[31].

Servikal sitolojik değişiklikler üzerine olan etkisi de sorgulanmıştır. Reaktif glandüler hücreler yanlış pozitif tanılara yol açabilir. Tamoksifene bağlı hücresel değişiklikler kanser hücrelerini taklit edebilir. Klinik korelasyon önemlidir. Bu açıdan düzenli takip önerilir[32].

Tamoksifen Kullanan Hastanın jinekolojik Değerlendirmesi

Tamoksifen kullanan hastadaki oluşan uterin patolojiler kendisini ya kanama şeklinde gösterir ya da asemptomatik hastada takip amaçlı yapılan görüntüleme yöntemleri ile anlaşılır.

Tamoksifen başlamadan olgunun jinekolojik açıdan değerlendirilmesi ve bulguların not edilmesi önerilir. Varsa endometrial patolojiler, uterin patolojiler ve ovaryan patolojiler belirlenmeli ve uygun şekilde yönetilmelidir.

AUK: Pre-menopozal dönemde tamoksifen kullanan kadınların yaklaşık % 50'sinde, post- menopozal kullananların ise yaklaşık %25'inde AUK görülür[14,19]. Tamoksifen kullanan kadın kanama ile gelirse mutlaka ileri değerlendirme gerekir. Yapılması gerekenler:

- Menstrüel ve jinekolojik öykü. Her tür kanama paterni, kanlı akıntı, lekelenme dikkate alınmalıdır.
- Menopozal durumun belirlenmesi. Olguların yaklaşık %20 si 45-54 yaşları arasında olabilir ve bu olgularda menopoz durumunun değerlendirilmesi zorlaşır[3]. Pre- menopozal hastalarda tamoksifen kullanımına bağlı olarak %50'ye varan oranda amenore olabileceği bilgisi de akılda tutulmalıdır[1]. Adjuvan endokrin tedavi kararında en önemli belirleyicinin menopozal durum olduğu da unutulmamalıdır. Laboratuar olarak FSH ve Östrojen değerleri her zaman dikkatli yorumlanmalıdır. Sonuç olarak peri-menopozal hastalar pre-menopozal olarak değerlendirilmelidir.
- AUK'ya neden olabilecek diğer patolojilerin değerlendirilmesi: Persiste AUK varlığında mutlaka organik patolojilerin araştırılması gerektiği unutulmamalıdır.
- Risk artışına sebep olduğunu bilinen endometrial kanser, uterin sarkom ve uterin karsinosarkom açısından diğer risk faktörlerinin değerlendirilmesi önemlidir
- Pelvik/transvaginal ultrasonografi ve endometrial örnekleme. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), AUK ile semptomatik bir hastayı değerlendirirken USG ve/veya endometrial örnekleme önermektedir[23]. Tamoksifen kullanan bir post-menopozal hastanın USG ile değerlendirilmesinde dikkat çeken bulgular kalınlık artışı ve kistik değişikliklerdir ve bu görüntü uzunca süredir bilinmektedir (Resim 1). Endometrium bazal tabaka ve myometrium stromasında ödem sözkonusudur. Subepitelyal endometrial glandlarda kistik dilatasyon ve gland etrafındaki stromada yoğunluk artışı ve ödeme bağlı yalancı kalınlık artışı görüntüleme de kafa karıştırır[34]. Böyle bir olguda salin infüzyon sonografi (SİS) ile mikrokistik görüntüler atrofik endometriumu telkin eder. TVUSG ile 4 mm ve altındaki bir kalınlık içimizi rahatlatırken bunu yapamıyor veya emin olamıyorsak endometrial örnekleme en sık başvurduğumuz yöntemdir.33 Kavitenin %50'sinden daha yaygın olan patolojileri saptama da çok etkili iken, fokal lezyonları gözden kaçırabiliriz. Lokal bir patolojiden şüphe ediyorsak (polip gibi) SİS ve H/S tercih edeceğimiz değerlendirme yöntemi olmalıdır[20,35]. Çoğunlukla

endometrium kalınlığı 4 mm'nin altında bile olsa persiste eden kanamalarda endometrial biyopsi yapmaktayız. Endometriumu kalın izlediğimiz olgularda biyopsi sonucu yetersiz geldi ise çoğunlukla histeroskopi gibi bir ileri tetkike geçeriz[20].

- Tamoksifen kullanan asemptomatik bir hastanın rutin jinekolojik USG ile taranması önerilmemektedir[7,23,36]. Asemptomatik post-menopozal hastalarda USG; yüksek yalancı pozitiflik nedeni ile çok sayıda gereksiz ek girişim yapılmasına neden olacaktır. USG de saptanan kalınlık için belirlenmiş bir optimal eşik değer yoktur. Düşük eşik değer gereksiz invazif işlem olasılığını arttırırken, yüksek eşik değer patolojilerin atlanmasına neden olabilir. Tamoksifen kullanan asemptomatik hastaların USG dışında SİS, H/S, endometrial örnekleme ile taranması da önerilmemektedir. Ancak tamoksifen başlanacak olan her kadının jinekolojik muayenesinin yapılması kesin öneridir. Aİ kullanan kadınlarında endometrial patolojileri artırmadığından jinekolojik USG ile rutin taranması gerekmemektedir.

Sonuç

Tamoksifen kullanan kadınların jinekolojik semptomlar açısından yakın takibi önerilir. Tamoksifen kullanımı, süre ve kümülatif doz ile ilişkili olarak benign ve malign jinekolojik patolojilerin görülme sıklığını artırır. Tamoksifen kullanan asemptomatik kadınların rutin USG ile veya SİS, H/S, endometrial biyosi ile değerlendirilmesine gerek yoktur. Ancak semptom varlığında endometrial biyopsi yapmak önemlidir. Endometrial biyopsi yetersiz veya fokal endometrial patolojiler düşünülüyor ise SİS ve/veya H/S yönetimde yardımcıdır.

Kaynaklar

1. Jordan, V.C. The SERM Saga, Something from Nothing: American Cancer Society/SSO Basic Science Lecture. Ann Surg Oncol. 2019;26:1981–90.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet. 2015 Oct 3;386(10001):1341-1352.
3. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 1998; 90:1371-88.
4. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, RAİnaV, et al. Long-term effects of continuing adjuvan tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. Lancet. 2013;381:805-16.
5. Gray RG, Rea D, Handley K, Bowden SJ, Perry P, Earl HM, et al. aTTom: Long- term effects of continuing adjuvan tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in6.953 women with early breast cancer. Lancet. 2013;381(9869):805-16.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvan tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2011;378:771-84.
7. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. J Clin. 2016;66:43-73.
8. Güler N. Adjuvan Endokrin Tedavi. Meme Hastalıkları. Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu: 493-507. Ankara, Güneş Tıp Kitabevi. 2012.
9. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J Panel members. Strategies for subtypesdealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. Ann Oncol 2011;22:1736-47.
10. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al.
11. ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2019;30:1194-1220.
12. Geiser AG, Hummel CW, Draper MW et al. A new selective estrogen receptor modulator with potent uterine antagonist activity, agonist activity in bone, and minimal ovarian stimulation. Endocrinology. 2005;146:4524-35.
13. Runowicz CD, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Ford LG et al. Gynecologic conditions in participants in the NSABP breast cancer prevention study of tamoxifen and raloxifene (STAR). Am J Obstet Gynecol. 2011;205:535.e1.
14. Jankowitz RC, Davidson NE. Adjuvan endocrine therapy for breast cancer: How long is enough? Oncology 2013;27:1-4.
15. Buijs C, Willemse PH, de Vries EG, Ten Hoor KA, Boezen HM, Hollema H, et al. Effect of tamoxifen on the endometrium and the menstrual cycle of premenopausal breast cancer patients. Int J Gynecol Cancer. 2009;19:677-81.
16. Cheng WF, Lin HH, Torng PL, Huang SC. Comparison of endometrial changes among symptomatic tamoxifen-treated and nontreated premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. Gynecol Oncol. 1997; 66:233-7.
17. Hu R, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Molecular mechanisms of tamoxifen- associated endometrial cancer (Review). Oncol Lett 2015;9:1495-1501.
18. Tsujioka H, Hachisuga T, Fukuoka M, Ueda T, Miyahara D, Horiuchi S, Shirota K et al. Monitoring of endometrial K-ras mutation in tamoxifen-treated patients with breast cancer. Int J Gynecol Cancer 2009; 19:1052-6.

19. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2011;378(9793):771-84.
20. Chalas E, Costantino JP, Wickerham DL, Wolmark N, Lewis GC, Bergman C et al. Benign gynecologic conditions among participants in the Breast Cancer Prevention Trial. Am J Obstet Gynecol. 2005;192(4):1230-7; discussion 1237-9.
21. Wright JD, Desai VB, Chen L, Burke WM, Tergas AI, Hou JY et al. Utilization of gynecologic services in women with breast cancer receiving hormonal therapy. Am J Obstet Gynecol. 2017;217(1):59.e1-59.e12.
22. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. Gynecol Oncol. 2004;94(2):256-66.
23. Romero SA, Young K, Hickey M, Su HI. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. Cochrane Database Syst Rev. 2020 21;12:CD007245.
24. Committee Opinion No. 601: Tamoxifen and uterine cancer. Obstet Gynecol. 2014;123:1394. Reaffirmed 2019.
25. Iqbal J, Ginsburg OM, Wijeratne TD, Howell A, Evans G, Sestak I et al. Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under age 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer: a systematic review. Cancer Treat Rev 2012; 38:318-328.
26. Markovitch O, Tepper R, Fishman A, Aviram R, Cohen I. Long-term follow-up of postmenopausal breast cancer patients following discontinuation of tamoxifen therapy. Maturitas. 2008; 59:387-93.
27. Hoogendoorn WE, Hollema H, van Boven HH, Bergman E, de Leeuw-Mantel G, Platteel I et al. Prognosis of uterine corpus cancer after tamoxifen treatment for breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2008; 112:99-108.
28. Lavie O, Barnett-Griness O, Narod SA, Rennert G. The risk of developing uterine sarcoma after tamoxifen use. Int J Gynecol Cancer. 2008; 18:352-6.
29. Yildirim Y, Inal MM, Sanci M, Yildirim YK, Mit T, Polat M et al. Development of uterine sarcoma after tamoxifen treatment for breast cancer: report of four cases. Int J Gynecol Cancer. 2005;15:1239-42.
30. Arici DS, Aker H, Yildiz E, Tasyurt A. Mullerian adenosarcoma of the uterus associated with tamoxifen therapy. Arch Gynecol Obstet. 2000;264:105-7.
31. Engin H. High-grade endometrial stromal sarcoma following tamoxifen treatment. Gynecol Oncol. 2008;108:253-4.
32. Terek MC, Akman L, Dikmen Y. Meme Kanseri Olgularına Jinekolojik Yaklaşım. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi. 2004;7/1:1-10.
33. Ajit D, Gavas S, Jagtap S, Chinoy RF. Cytodiagnostic problems in cervicovaginal smears from symptomatic breast cancer patients on tamoxifen therapy. Acta Cytol. 2009;53(4):383-8.
34. ACOG Committee Opinion No. 734: The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding. Obstet Gynecol. 2018; 131:e124.
35. Gerber B, Krause A, Müller H, Reimer T, Külz T, Makovitzky J et al. Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound. J Clin Oncol. 2000;18:3464-70.
36. Develioğlu OH, 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. Gynecol Oncol. 2004;93:328-35.
37. Fung MF, Reid A, Faught W, Le T, Chenier C, Verma S, et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. Gynecol Oncol. 2003;91:154-9.

Correspondence Address / Yazışma Adresi
Ümran Küçükgöz Güleç
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
e-mail: ukucukgoz@yahoo.com; ukucukgoz@cu.edu.tr

Geliş tarihi/ Received: 18.03.2021
Kabul tarihi/Accepted: 09.04.2021