

Tamoksifen kullanan meme kanserli kadınlarda endometrial hiperplastik değişikliklerin Tamoksifen kullanım süresi ve anormal uterin kanama ile ilişkisi

Relationship of endometrial hyperplastic changes with duration of tamoxifen use and abnormal uterine bleeding in women with breast cancer using tamoxifen

¹Hatice Banu ATAY¹, ²Şevki Gökşun GÖKULU¹, ³Mürşide Çevikoğlu KILLI¹, ⁴Hamza YILDIZ¹, ⁵Mehmet YALDIZ²

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışma, meme kanseri tedavisinde tamoksifen (TMX) kullanan kadınlarda endometrial hiperplastik değişiklikler, tamoksifen kullanım süresi ve anormal uterin kanama (AUK) arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2019 ile Şubat 2024 arasında cerrahi işlemler geçiren 178 meme kanseri hastasının patoloji sonuçları üzerine retrospektif bir inceleme yapıldı. Hastalar iki gruba ayrıldı: TMX tedavisi alanlar (n=104) ve almayanlar (n=78). Endometrial patoloji sonuçları, yaş, parite, menopoz durumu, Vücut Kitle Endeksi (VKE), ultrasonografi bulguları ve AUK semptomları değerlendirildi.

Bulgular: Tüm hastaların ortalama yaşı $49,7 \pm 9,1$ yıldır. TMX grubunun ortalama yaşı ve VKE, non-TMX grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşüktü ($p<0,001$). Endometrial ultrasonografi anormallikleri TMX grubunda anlamlı derecede yüksekti ($p=0,001$). AUK ile endometrial polipler arasında anlamlı bir ilişki yoktur. ($p=0,594$), ancak AUK ile malign endometrial patoloji arasında anlamlı bir ilişki gözlemlendi ($p<0,001$). TMX kullanan hastalarda 3-4 yıl kullanımda AUK'da istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi ($p=0,001$).

Sonuç: Kısa süreli TMX kullanımı (≤ 1 yıl) endometrial değişiklikler açısından nispeten güvenli görünmektedir. Ancak, 3 yılı aşkın uzun süreli TMX kullanımı, özellikle AUK ve endometrial anormallikler açısından artmış bir riskle ilişkilidir. İleri yaş, menopoz sonrası durum, uzun süreli TMX kullanımı ve AUK varlığı, endometrial malignite gelişiminde dikkate alınması gereken önemli faktörlerdir.

Anahtar Kelimeler: Tamoksifen, meme kanseri, anormal uterin kanama, endometrium kanseri, hiperplastik değişiklikler

ABSTRACT

Aim: This study aimed to investigate the relationship between endometrial hyperplastic changes, duration of tamoxifen (TMX) use, and abnormal uterine bleeding (AUB) in women with breast cancer using tamoxifen.

Materials and Methods: A retrospective review was conducted on the pathology results of 178 breast cancer patients who underwent operative procedures between January 2019 and February 2024. Patients were divided into two groups: those who had received TMX treatment (n=104) and those who had not (n=78). Endometrial pathology results, age, parity, menopausal status, Body Mass Index (BMI), ultrasonography findings, and AUB symptoms were evaluated.

Results: The mean age of all patients was 49.7 ± 9.1 years. The TMX group had a significantly lower mean age and BMI compared to the non-TMX group ($p<0.001$). Endometrial ultrasonography abnormalities were significantly higher in the TMX group ($p=0.001$). There was no significant association between AUB and endometrial polyps ($p=0.594$), but a significant relationship was observed between AUB and malignant endometrial pathology ($p<0.001$). Patients using TMX for 3-4 years showed a statistically significant increase in AUB ($p=0.001$).

Conclusion: Short-term TMX use (≤ 1 year) appears to be relatively safe regarding endometrial changes. However, longer TMX use, particularly beyond 3 years, is associated with an increased risk of AUB and endometrial abnormalities. Older age, postmenopausal status, prolonged TMX use, and the presence of AUB are important factors to consider in the development of endometrial malignancy.

Keywords: Tamoxifen, breast cancer, abnormal uterine bleeding, endometrial cancer, hyperplastic changes

Cite as: Küçükakça AŞ, Arıcı Halıcı BN, Çalı Öztürk H. Kliniğimizde son beş yıl içerisindeki histerektomi olmuş hastaların endikasyonları ve histerektomi şeklinin karşılaştırılması. Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi 2025;22(3):325–332.

Geliş/Received: 07.04.2025 • Kabul/Accepted: 19.06.2025

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Hatice Banu ATAY, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye
E-mail: banuatay@hotmail.com

Çevrimiçi Erişim/Available online at: <https://dergipark.org.tr/pub/jgon>

GİRİŞ

Meme kanseri yıllık tanı alan kanser vakalarının %15.5'ini oluşturur, dünyada en sık görülen kanserdir. Kansere bağlı ölümlerde akciğer, kolon/rektum, karaciğer ve mide kanserinden sonra 5. sırada yer alır(1,2). TMX selektif östrojen reseptör modülatörüdür (SERM) ve 1977 yılında World Health Organization (WHO) tarafından östrojen reseptör pozitif ilerlemiş meme kanseri tedavisinde kullanımının onaylanmasından sonra kullanılmaya başlanmıştır(3).

TMX meme üzerinde östrojen reseptörlerine bağlanarak tümör hücrelerindeki östrojen etkisini antagonize eder, bu şekilde tümörün büyüme ve gelişmesi yavaşlar(4). TMX pre ve postmenopozal, erken veya ileri evre hormon reseptör pozitif meme kanserinde günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Östrojen reseptör pozitif meme kanseri, meme kanseri vakalarının yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır (4) .

Hormon reseptör (+) meme kanseri tanısı olan kadınlarda 15 yıllık gözlemlerde TMX kullanımı plaseboya göre rekürrens riskini %30 azaltmaktadır.(5,6).

Klasik (5 yıl) tedavi süresiyle kıyaslandığında uzun süreli (10 yıl) TMX kullanımı hastalısız ve genel sağkalım süresini daha olumlu etkilemektedir(7).

TMX nin memede antiöstrojenik etkisine rağmen uterus üzerinde zayıf agonistik etkisine bağlı olarak doz ve süre bağımlı olarak endometrial hiperplastik değişiklikler (polip, hiperplazi vb) ve uterin kanser riskinde artışa neden olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir(8–12).

2011 yılında yapılan 21457 hastanın incelendiği bir metanalizde 5 yıl TMX kullanımının endometrium kanseri riskini hiç kullanmayanlara göre 2.4 kat arttırdığı saptanmıştır(13).

Meme kanseri tanısı alan hastalarda çeşitli ailesel germline mutasyonları (MLH1, MSH2,6, PTEN, BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları vb), obesite , nulliparite, anovulasyon, TMX kullanımı gibi çeşitli nedenlerle over ve endometrium kanseri riski de artmaktadır.

Bu çalışmada da endometrial hiperplastik ve malign değişikliklerin (polip, hiperplazi, endometrium kanseri vb) ve AUK şikayetinin TMX kullanım süresi ile ilişkisi araştırılmıştır. Daha farklı bir deyişle TMX kullanmaya başlayan bir kadında ne zaman polip ve hiperplazi, ne zaman malignensi gelişmesini bekleriz ve bu değişiklikler ne zaman anormal uterin kanama şikayetine neden olur? sorularına cevap aranmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Mersin Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ocak 2019 ve Şubat 2024 tarihleri arasında operatif işlem yapılan meme kanseri tanılı 178 hastanın patoloji sonuçları retrospektif arşiv taraması şeklinde incelenmiştir. TMX tedavisi almış 104 hasta ve kullanmayan 78 hastanın endometrial patoloji sonuçları, yaş, parite, menopoz durumu, VKE, ultrasonografi bulguları ve AUK bulguları değerlendirilmiştir. Hastanemiz kayıt/dosya platformu NUCLEUS XCE üzerindeki veriler ve hastalarla birebir telefon görüşmeleri ile datalar kaydedilmiştir.

Hastaların yaşları, menopoz ve parite durumları, senkron ya da metakron bir kanser var mı, kronik hastalıklar (hipertansiyon, kalp hastalığı, diyabet, tiroid hastalıkları vb) kayıt edilmiştir. VKE değerleri boy ve kilo kullanılarak TMX kullanan ve kullanmayan grupta hesaplanmıştır.

Primer meme kanseri tanısı ve cerrahi işleme kadar geçen süre (TİAGS), TMX kullanıyorsa ya da kullanmışsa süresi (<1yıl, 1-2yıl, 3-4yıl, >5yıl ve üzeri), işlem sırasında TMX kullanımı (TİSK) durumu not edilmiştir

Hasta geliş şikayetinde anormal uterin kanama (AUK) olup olmadığı araştırılmış; kanama şikayeti varsa semptomatik, yoksa asemptomatik olarak değerlendirmeye alınmıştır.

Jinekolojik muayene bulgularında endometrium ultrason değerlendirmesi ve ek jinekolojik muayene bulguları çalışmada göz önünde bulundurulmuştur. Kliniğimizde menopozdaki hastalarda sınır endometrium kalınlığı 5 mm, premenopozal kadınlarda sınır endometrium kalınlığı 9 mm olarak kabul edilmektedir. Ultrason yapan kişinin gözlemine dayalı endometrium düzensizlikleri, polip görünümü, sıvı imajı kaydedilmiştir. Endometrium değerlendirmesinde muayene bulguları İnce (İ), Normal (N), Kalın (K), Düzensiz (D), Kalın ve Düzensiz (K +D), Polip (P), Rahim İçi Araç (RİA), Sıvı (S) şeklinde gruplandırılmıştır. Myometrium, overler, servikal ve vajinal ek jinekolojik muayene bulguları gruplara ayrılarak not edilmiştir

Operatif işlem olarak hastalara örnekleme (D&C, Pipelle ile biyopsi, Histeroskopik Biyopsi) ya da Histerektomi (Total Abdominal Histerektomi, Total Laparoskopik Histerektomi) işlemleri uygulanmıştır. (Radikal cerrahilere overler de dahil edildiğinden vajinal cerrahi tercih edilmemiştir.)

Patoloji sonuçları endometrium için Yetersiz Materyal, Benign (Sekretuar endometrium Proliferatif endometrium, Disordered proliferatif endometrium, atrofik endometrium, endometrial stroma vb), Polip, Endometrial Hiperplazi, Malign olarak gruplandırılmıştır.

Patoloji raporunda ek Jinekolojik patoloji sonuçları (Over kisti, Endometriozis, Adenomyozis, Ek Jinekolojik Malignensi ve Diğer jinekolojik patolojiler) değerlendirilmeye alınmıştır.

Verileri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 25.0 paket programı ile analiz kullanılmıştır. Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak, standart sapma (sd), ortanca (1-3.çeyrek (IQR)) ile verilmiştir. Kategorik verilerin dağılımı Pearson Ki-kare Testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. Sayısal verilerin dağılımı Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelenmiştir. Bağımsız iki grupta normal dağılım göstermeyen veriler Mann Whitney U testiyle değerlendirilmiştir. Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Değişkenlerin birbiri ile ilişkisi Pearson Korrelasyon analizi kullanılarak raporlanmıştır.

BULGULAR

Ocak 2019 ve Ocak 2024 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp fakültesi hastanesinde Kadın hastalıkları ve Doğum servisinde operatif işlem gören 5771 hasta kayıtları taranarak aynı zamanda meme kanseri tanısı olan 178 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma grubu tamoksifen kullanan hastalar $n=104$ (%58.4); kontrol grubu tamoksifen kullanmayan hastalar $n=78$ (%41.6) olarak belirlendi.

Tüm hastalarda, TMX kullanan ve kullanmayan hastalarda demografik ve klinik özelliklerin dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Tüm hastalarda yaş dağılımı 49.7 ± 9.1 yıl olarak belirlenmiştir.

TMX kullanan hastalarda kullanmayan hastalara göre yaş anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir ($p < 0.001$). TMX kullanan hasta grubunda VKE dağılımı anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir ($p < 0.001$). TMX kullanan hasta grubunda kullanmayan hasta grubuna göre parite sayısı istatistiksel olarak benzer saptanmıştır ($p = 0,096$). TMX kullanan hastaların %54,8'i ($n=57$), kullanmayan hastaların %66,2'si ($n=49$) menopozda olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemesine karşılık ($p = 0,126$), endometrial malignensi tanısı menopozda olan hastalarda anlamlı olarak yüksek ($p = 0,022$) tespit edilmiştir. Kronik hastalık bulunma durumu TMX kullanmayan hastalarda kullananlara göre daha yüksek saptanmıştır ($p = 0,002$).

Tüm hasta grubunda, TMX kullanan ve kullanmayan hasta grubunda tamoksifen kullanımı, jinekolojik muayene, yapılan işlem ve patoloji sonuçlarının dağılımı Tablo 2'de sunulmuştur. TMX kullanan ve kullanmayan hastalarda AUK şikayeti, TİAGS (Tanı İşlem Arası Geçen Süre ve yapılan operatif işlem tipi benzer olarak bulunmuştur ($p > 0,05$). TMX kullanmayan grupta hastaların %54,5'ine ($n=48$), TMX kullanan hastaların %51,1'ine ($n=47$) definitif histerektomi işlemi yapıldığı belirlenmiştir. TMX kullanan hasta grubunda Ek Jinekolojik Muayene bulgularından pelvik kitle saptanma oranı daha düşük tespit edilmiştir ($p = 0,04$). Diğer ek jinekolojik muayene bulgu dağılımlarında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). TMX kullanmayan hasta grubunda endometrium incelemesinde ince olma oranı daha yüksek bulunmuştur ($p = 0,013$). TMX kullanan ve kullanmayan hasta grupları arasında endometriumun Kalın (K), Düzensiz (D), Kalın ve Düzensiz (K +D), Polip (P), Sıvı (S) gibi anormal bulgular Endometrial Ultrason Anormallikleri olarak bir grupta

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı ($n=178$)

	TMX Kullanan	TMX Kullanmayan	Tüm Hastalar	P
Yaş	47.0 (± 6.8)	53.4 (± 10.6)	49.7 (± 9.1)	0.001*
Parite	1.8 (1-3)	2.2 (2-3)	2 (1-3)	0.096*
VKI	25.1 (± 2.2)	28.4 (± 5.2)	26.5 (± 4.1)	0.001*
Menopoz				
Var	57 (54.8)	25 (33.8)	72 (40.4)	0.126**
Yok	47 (45.2)	49 (66.2)	106 (59.6)	
Kronik hastalık				
Var	21 (20.2)	31 (41.9)	52 (29.2)	0.002**
Yok	83 (79.8)	43 (58.1)	126 (70.8)	
Meme dışı malignite				
Var	2 (%1.9)	2 (1.7)	4 (2.2)	1.00***
Yok	102 (98.1)	72 (97.3)	174 (97.8)	

*: Mann Whitney U testi, **: Pearson Ki-kare testi, ***: Fisher Exact Testi

Tablo 2. Tamoksifen Kullanımı, Jinekolojik Muayene, Yapılan İşlem ve Patoloji Sonuçlarının Dağılımı

	TMX Kullanan (n=104)	TMX Kullanmayan (n=74)	Tüm Hastalar (n=178)	P
AUK				
var	21 (20.2)	14 (14.6)	35 (19.7)	0.985**
yok	83 (79.8)	60 (81.1)	143(80.3)	
TİAGS	48.5(± 34.9)	45.3 (± 42.5)	47.1 (± 41.0)	0.063*
İşlem Tipi				
D&C	31 (29,8)	20 (27.0)	51 (28.7)	0.842**
Histeroskopi	20(19.2)	13 (17.6)	33(18.5)	
TAHBSO	53 (51.0)	41 (55.4)	94(52,8)	
Jinekolojik muayene				
Myom	19 (18.3)	3 (4.1)	22 (12.4)	0.09**
Over kisti	13 (12.5)	17 (23.0)	30 (16.9)	0.102**
Pelvik kitle	2 (1.9)	10 (13.5)	12 (6.7)	0.04***
Servikal patoloji	1 (1.0)	5 (6.8)	6 (3.4)	0.083**
Vajinal patoloji	1 (1.0)	1 (1.4)	2 (1.1)	1.00***
Endometrial Ultrason				
İnce	14 (13.5)	22 (29.7)	36 (20.2)	0.013**
Normal	25 (24.0)	22 (29.7)	47 (26.4)	0.499**
Kalın(K)	28 (26.9)	13 (17.6)	41 (23.0)	0.200**
İrregüler(I)	15 (14.4)	7 (9.5)	22 (12.4)	0.447**
Kalın ve irregüler (K+I)	8 (7.7)	3 (4.1)	11 (6.2)	0.365***
P	13 (12.5)	4 (5.4)	17 (9.6)	0.112**
RiA	1 (1.0)	3 (1.7)	4 (2.2)	0.309***
Sıvı imajı (S)	3 (2.9)	4 (5.4)	7 (3.9)	0.452***
K+I+(K+I)+P+S	64(61.5)	27(36.5)	91(51.1)	0.001**
Endometrial Patoloji				
Yetersiz	6 (5.8)	3 (4.1)	9 (5.1)	0.737***
Benign	69 (66.3)	50 (67.6)	119 (66.9)	0.865**
Polip	25 (24.0)	14 (18.9)	39 (21.9)	0.529**
Hiperplazi	2 (1.9)	1 (1.4)	3 (1.7)	1.000***
Malignensi	2 (1.9)	6 (8.1)	8 (4.5)	0.068***

*: Mann Whitney U testi, **: Pearson Ki-kare testi, ***: Fisher Exact Testi

+ TİAGS: Tanı-İşlem arası geçen süre

++K: Kalın, I:irregüler, S: Sıvı, P: Polip

toplandığında tamoksifen kullanan hasta grubunda endometrial anormal görüntüleme anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.001).

AUK ve Endometrial patoloji sonuçları arasındaki ilişki Tablo 3'te sunulmuştur. Patoloji sonucu polip olarak saptanan n=33 hastadan %18'inde (n=6) AUK şikayeti pozitif olarak saptanmıştır. AUK bulgusu ile endometrial polip patolojisi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (p=0.594). Endometrial patoloji sonucu malign

olarak raporlanan n=8 hastadan %75'inde (n=6) AUK şikayeti pozitif olarak kaydedilmiştir. AUK ve malign endometrial patoloji sonucu arasında belirgin anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (P<0.001). AUK durumuna göre patolojik sonuçların karşılaştırılması Şekil 1'de verilmiştir.

Histektomi yapılan hastalarda ek patolojik bulguların dağılımı Tablo 4'te verilmiştir. TMX kullanmayan hastalarda kullanılan

Tablo 3. Anormal Uterin Kanama ve Endometrial patoloji sonucu ilişkisi

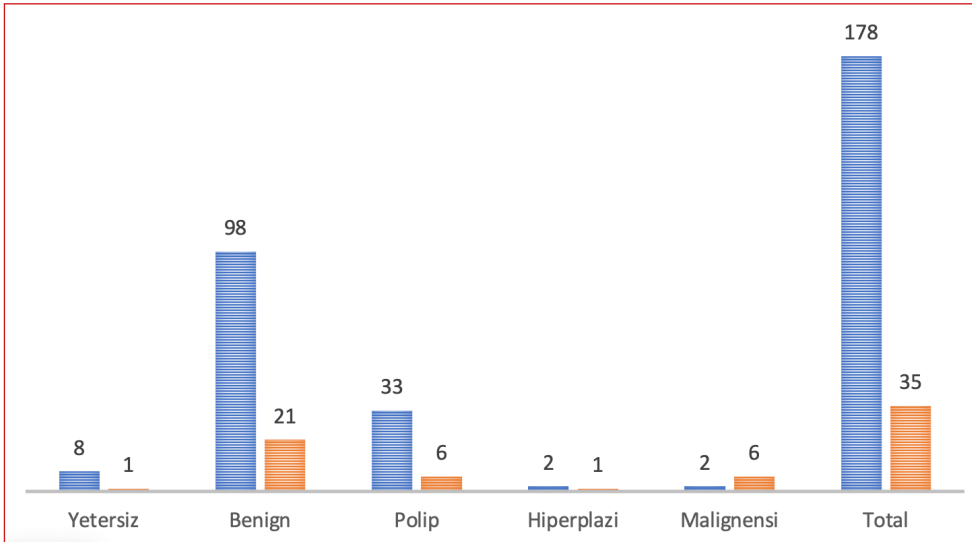
Endometrium Patoloji	Anormal Uterin Kanama (AUK)			p
	Yok	Var	Total	
Yetersiz	8 (5.6)	1 (2.9)	9 (5.1)	1.000**
Benign	98 (68.5)	21 (60.0)	119 (66.9)	0.447*
Polip	33 (23.1)	6 (17.1)	39 (21.9)	0.594*
Hiperplazi	2 (1.4)	1 (2.9)	3 (1.7)	0.484**
Malignensi	2 (1.4)	6 (4.0)	8 (4.5)	0.001**

*: Pearson Ki-kare testi , **: Fisher Exact Testi

Tablo 4. Histerektomi yapılan hastalarda ek jinekopatolojik bulgular

	TMX Kullanan (n=53)	TMX Kullanmayan (n=41)	Tüm Hastalar (n=94)	P
Over kisti	3 (5.7)	5 (12.2)	8 (8.5)	0.290***
Endometriozis	1 (1.9)	2 (1.3)	3 (3.2)	0.579***
Myoma Uteri	23 (43.4)	19 (46.3)	42 (44.7)	0.940**
Adenomyosis	14(26.4)	7 (17.1)	21 (22.3)	0.407**
Ek Malignensi	1 (1.9)	7 (17.1)	8 (8.5)	0.020***
Diğer patolojiler	8 (15.1)	7 (17.1)	15 (16.0)	1.00**

*: Mann Whitney U testi, **: Pearson Ki-kare testi, ***: Fisher Exact Testi

**Şekil 1.** Anormal Uterin Kanama (AUK) ve Endometrial Patoloji sonuçları karşılaştırması

hastalara göre Ek Jinekolojik Malignite oranı yüksek belirlenmiştir ($p=0,02$). Over kisti, Endometriozis, Myoma uteri, Adenomyozis ve Diğer patolojilerin saptanma oranları benzer bulunmuştur ($p>0.05$).

Hastaların TMX kullanım süresine göre Endometrial ultrason ve Endometrial patoloji ve AUK değerlendirme bulguları Tablo 5'te verilmiştir.

TMX kullanan hastalarda ilacın kullanım süresi 39.4 (12-57) ay olarak saptanmıştır.

İşlem sırasında TMX kullanma oranı %83.7 ($n=87$) olarak belirlenmiştir.

TMX kullanım süresi 1 yıldan az, 1-2yıl, 3-4 yıl, 5 yıldan uzun olmak üzere 4 gruba ayrıldığında %25'i ($n=26$) 5 yıl ve daha uzun süreli TMX kullanmıştır.

Tablo 5. Tamoksifen kullanım süresine göre klinikopatolojik özellikler

	Tamoksifen kullanım süresi				Total (n=104)	P
	<1 yıl (n=14)	1-2 yıl (n=35)	3-4 yıl (n=29)	>5 yıl (n=26)		
Endometrium US						
İnce	2 (14.3)	3 (8.6)	5 (17.2)	4 (15.4)	14 (13.5)	0.712**
Normal	8 (57.1)	8 (22.9)	5 (17.2)	4 (15.4)	25 (24.0)	0.028**
Kalın	2 (14.3)	10 (28.6)	10 (34.5)	6 (23.1)	28 (26.9)	0.566**
İrregüler	1 (6.7)	5 (46.7)	1 (6.7)	4 (40.0)	15 (14.4)	0.099**
Kalın ve İrregüler	0	4 (50.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	8 (7.7)	0.759**
Polip	1 (7.1)	4 (30.8)	5 (38.5)	3 (25.0)	13 (12.5)	0.849**
RiA	0	1 (2.9)	0	0	1 (1.0)	1.000**
Sıvı	0	1 (2.9)	1 (3.4)	1 (3.8)	3 (2.9)	1.000**
K+I+(K+I)+P+S	4 (6,3)	23 (35,9)	19 (29,7)	18 (28,1)	64 (61.5)	0.057*
Endometrium Patoloji						
Yetersiz	1 (7.1)	0	1 (3.4)	4 (15.4)	6 (5.8)	0.048**
Benign	13 (92.9)	23 (65.7)	21 (72.4)	12 (46.2)	69 (66.3)	0.021*
Polip	0	12 (48.0)	7 (28.0)	6 (24.0)	25 (24.0)	0.067**
Hiperplazi	0	0	0	2 (7.7)	2 (1.9)	0.78**
Malignensi	0	0	0	2 (7.7)	2 (1.9)	0.78**
Polip + Hiperplazi	0	12 (44.4)	7 (25.9)	8 (29.6)	27 (26.0)	0.056**
TMX +AUK	1 (4.8)	1 (4.8)	13 (44.8)	6 (28.6)	21 (20.2)	0.001*
İşlemden TMX Kullanımı					87 (83.7)	

*: Pearson Ki-kare testi, **: Fisher Exact Testi

+K: Kalın, I:İrregüler, S: Sıvı, P: Polip

1 yıldan kısa süreli TMX kullanan hasta grubunda endometrium incelemesinde normal olma oranı daha yüksek bulunmuştur ($p=0,022$). Diğer endometrial ultrason değerlendirmelerinde TMX kullanım süresine göre anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Patoloji sonuçlarına göre 5 yıldan uzun süreli TMX kullanan grupta endometrial örnekleme sonucu yetersiz materyal gelme oranı anlamlı olarak daha yüksek olarak belirlenmiştir ($p=0.048$).

1 yıldan kısa süreli TMX kullanan olgularda ($n=14$) premalign olabilecek polip ve hiperplazi gibi bulgular hiç tespit edilemezken, 1-2 yıl TMX kullanan 12 hastada (%44.4) ve 3-4 yıl arası kullanan 7 hastada polip (%25.9), 5 yıl ve daha fazla TMX kullanan 8 hastada (%29.6) polip ve atipik hiperplazi tespit edilmiştir. Bu dönemdeki (Ocak 2019-Şubat 2024) meme kanseri nedeniyle Jinekoloji kliniğinde işlem gören hastaların hiçbirinde endometrial patoloji sonucu atipik hiperplazi olarak raporlanmamıştır.

Endometrial hiperplazi ($n=2$) ve endometrial malignensi ($n=2$) 5 yıl ve daha uzun süre TMX kullanan hastalarda tespit edilmiştir.

1-2 yıl TMX kullanan hastaların %4.8'inde ($n=1$), 3-4 yıl kullanan hastaların %45'inde ($n=13$), 5 yıl ve daha fazla kullanan

hastaların %23'ünde ($n=6$) anormal uterin kanama şikayeti saptanmamıştır.

TMX kullanan hastalarda 3-4 yıl, tamoksifen kullanan grupta AUK bulgusu istatistiksel olarak anlamlı olarak artmıştır ($p=0.001$)

TARTIŞMA

TMX'nin meme üzerinde antiöstrojenik etkisine rağmen, kadın genital sistemi üzerinde östrojenik etkiye sahip olduğu yapılan pek çok çalışma ile gösterilmiştir. TMX kullanımına bağlı en sık görülen endometrial patoloji pek çok çalışmada polip olarak bildirilmiştir (14,15)

Çalışma gruplarında TMX kullanan hastaların yaş grubu anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir ($p<0.01$). Premenopozal kadınlarda TMX kullanımının daha güvenli olması daha genç yaş grubundaki hastalarda TMX'nin daha fazla tercih edilmesinde etkili olabilir. TMX kullanan hastalarda endometrial malignite ile yaş arasında orta derecede pozitif korrelasyon tespit edilmiştir $r=0.417$, $p<0.001$). Çalışmamızda TMX kullanan hastalarda endometrial

malignite 60 yaş üzerindeki hastalarda raporlanmıştır. Benzer çalışmalarda da yaş faktörünün önemi vurgulanmıştır (16). TMX kullanmayan hasta grubunda yaşla birlikte endometrial malignite artışı arasında anlamlı bir pozitif korrelasyon tespit edilmemiştir ($r=0.236$, $p=0.43$).

Gruplar arasında menopozda olan ve olmayan hastalar benzer oranda tespit edilmiştir. Buna karşılık endometrial malignensi menopozdaki hastalarda anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir. ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists) önerilerinde TMX kullanan premenopozal kadınlarda uterin neoplazi gelişimi açısından artmış bir risk saptanmadığı, yıllık rutin takiplerin yeterli olduğu bildirilmiştir (17). Bu açıdan TMX kullanan hastaların takiplerinde menopozda olan hastalar daha yakından takip edilmelidir.

Kronik hastalıklar TMX kullanan hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bunun sebebi TMX kullanan gruptaki hastaların daha genç yaşta olması olabilir.

TMX kullanan grupta VKE anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. VKE gruplarına göre hastalar, (Az kilolu (VKE <18,5), Normal kilolu (VKE 19-24.5), Kilolu (VKE 25-29.5), Obez (VKE 30- 34.5) ve Aşırı kilolu (VKE >35), olarak gruplandırıldığında, TMX kullanan hastalarda polip ve hiperplazi gibi hiperplastik değişikliklerin normal kilolu ($n=14$) ve kilolu ($n=13$) hastalarda geliştiği gözlenmiştir. TMX kullanmayan hastalarda hiperplastik değişiklikler %87 ($n=13$) kilolu, obez ve aşırı kilolu hastalarda tespit edilmiştir. TMX kullanan hastalarda obesite ve yüksek VKE olması polip, hiperplazi ve malignite gelişimi açısından TMX kullanmayan hastalar kadar belirleyici bir faktör olmayabilir. Bu konuda daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Endometrium değerlendirmesinde TMX kullanmayan hastalarda endometrium anlamlı olarak ince tespit edilirken, endometrial kalınlık artışı, irregülarite, polip ve sıvı imajı TMX kullanan grupta anlamlı yüksek olarak raporlanmıştır. TMX kullanımına bağlı anormal ultrason bulguları pek çok çalışmada dökümente edilmiştir (18–20). Bu çalışmada da benzer şekilde TMX kullanan hasta grubunda özellikle ilk 1 yıldan sonra artmış anormal endometrial ultrason bulguları saptanmıştır.

Patoloji sonuçlarına göre TMX kullanan grupta sonuçların %72.1'i ($n=75$) Yetersiz ya da Benign, %27.9'u ($n=29$) Polip+Hiperplazi+Malignensi olarak; TMX kullanmayan grupta sonuçların %71.6'sı ($n=53$) Yetersiz ya da Benign %28.4'u ($n=21$) Polip+Hiperplazi+Malignensi olarak raporlanmıştır. Çalışma gruplarında endometrial malignite oranı %4.5 olarak tespit edilmiştir ve gruplar arasında polip, hiperplazi ve malignite açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Polip ve hiperplazi gibi TMX kullanımına bağlı hiperplastik endometrium değişiklikleri olan hastaların %84'ünde ($n=21$) TMX kullanmayan ve polip ya da hiperplazi tespit edilen hastaların ise %93 ($n=14$) de AUK şikayeti tespit edilmemiştir. Endometrial malign patoloji sonucu olan 8 hastanın 6 sında AUK bulgusu pozitif olarak raporlanmıştır (%75, $p=0.001$). TMX kullanan hastaların ikisinde endometriumda Malign patoloji (Seröz Karsinom ve Musinöz Karsinom) olarak raporlanmış, her ikisinde de AUK şikayeti tespit edilmiştir. Tamoksifen kullanmayan grupta 6 olgunun endometrium patolojilerinde Karsinom Metastazı ($n=2$), Endometrioid Karsinom ($n=4$) olarak raporlanmıştır.

Endometriumun primer adenokanserlerinin hepsinde ($n=4$) AUK bulgusu mecutken, primer meme karsinomunun endometrium metastazlarında ($n=2$) ve overin primer seröz ve müsinöz kanserlerinin hiçbirinde ($n=4$) ve primer meme kanserinin over metastazlarının hiçbirinde ($n=3$) anormal uterin kanama şikayeti bulgusu saptanmamıştır.

Histerektomi spesmenlerinin patolojik incelemesinde TMX kullanmayan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek ek jinekolojik malignite, ovaryan neoplazi ($n=7$) olarak raporlanmıştır. Bunlar primer meme karsinomu metastazı ($n=3$), seröz karsinom ($n=3$), musinoz karsinom ($n=1$) olarak raporlanmıştır. Ovarian neoplazi ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korrelasyon tespit edilemese de daha genç yaş grubundaki hastalarda olası bir malignensi gelişimine karşı overler daha dikkatli ve daha erken yaşta taranmalıdır ($r= -0.50$, $p=0.510$).

1 yıldan kısa süreli TMX kullanımında endometrial ultrason normal görüntüleme anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0.028$). Ayrıca bu hasta grubunda patoloji sonuçları anlamlı yüksek Benign olarak kaydedilmiştir. ($p=0.021$). Endometrial kalınlık artışı, irregülarite, polip ve sıvı imajı ultrason muayene bulgularında TMX kullanım süresi ile anlamlı bir artış saptanmamıştır ($p=0.057$). Polip, Hiperplazi gibi TMX kullanımına bağlı olarak gelişebilecek hiperplastik endometrium değişiklikleri bir grupta toplandığında TMX kullanım süresi ile ilişkili anlamlı bir artış saptanmamıştır ($p=0.051$). Bu bulgulara göre 1 yıldan kısa süreli TMX kullanımı güvenli görünmektedir. Polip gelişimi özellikle 1 yıl kullanım sonrası artış göstermiş, daha uzun süreli kullanımda polip gelişimi benzer oranlarda saptanmıştır. Buna karşılık endometrial hiperplazi ve malignensi gelişimi 5 yıl ve daha uzun süreli kullanımda raporlanmıştır.

TMX kullanan hastalarda kullanım sürelerine göre gruplara ayrıldığında 3-4 yıl TMX kullanan grupta AUK bulgusu istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0.001$). Polip gelişen hastalar daha çok 3. yıldan sonra semptomatik (AUK) olmaya başlamışlardır.

SONUÇ

Bu çalışmada endometrial ultrason ve patoloji bulguları değerlendirildiğinde 1 yıl ve daha kısa süreli TMX kullanımı güvenli olarak görülmektedir. 1-2 yıl TMX kullanımında hastaların yaklaşık yarısında endometrial polip tespit edilmiştir. Bu dönemde hastalar genellikle (%80) asemptomatik olarak değerlendirilmiştir. 3-4 yıl TMX tedavisi alan hastalarda AUK şikayeti daha sık gözlenmiştir. Malignite gelişimi açısından hastanın yaşı, menopoz durumu, TMX kullanım süresi ve AUK bulgusu önem kazanmaktadır. Özellikle 55 yaş ve üzerinde olmak, 5 yıldan uzun süreli TMX kullanmak, menopozda olmak, AUK bulgusu olması gibi parametreler dikkatle değerlendirilmelidir. Meme kanseri tanısı ile yapılan jinekolojik muayenede germline mutasyonları ile gelişebilecek ailesel over ve endometrium kanserlerinin daha erken yaşta ortaya çıkabileceği dikkate alınmalıdır. Primer meme kanserinin endometrium metastazlarında kanama bulgusu bulunmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Katkılar: HY, HBA ve MY konsepti geliştirdi ve veri toplama sorumluluğunu üstlendi. HBA, ŞGG ve MÇK çalışmayı planladılar. HY, MÇK ve HBA sonuçları analiz etti. HBA ve MÇK, makale metnini yazdı ve şekil ile tabloları hazırladı. Tüm yazarlar, önemli entelektüel içerik açısından makaleyi gözden geçirdi ve nihai versiyonu onayladı.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>.
2. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
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. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1998 Sep 16;90(18):1371–88.
4. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/breast-cancer/treatment/hormone-therapy> [Internet]. Hormone therapy for breast cancer.
5. Effects of Adjuvant Tamoxifen and of Cytotoxic Therapy on Mortality in Early Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 1988 Dec 29;319(26):1681–92.
6. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 2005 May;365(9472):1687–717.
7. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *The Lancet*. 2013 Mar;381(9869):805–16.
8. Ryu KJ, Kim MS, Lee JY, Nam S, Jeong HG, Kim T, et al. Risk of Endometrial Polyps, Hyperplasia, Carcinoma, and Uterine Cancer After Tamoxifen Treatment in Premenopausal Women With Breast Cancer. *JAMA Netw Open*. 2022 Nov 28;5(11):e2243951.
9. Ghanavati M, Khorshidi Y, Shadnough M, Akbari ME, Ardehali SH, Chavarri Guerra Y, et al. Tamoxifen use and risk of endometrial cancer in breast cancer patients: A systematic review and dose–response meta-analysis. *Cancer Rep*. 2023 Apr 14;6(4).
10. Segna RA, Dottino PR, Deligdisch L, Cohen CJ. Tamoxifen and endometrial cancer. *Mt Sinai J Med*. 1992 Oct;59(5):416–8.
11. Beer TW, Buchanan R, Buckley CH. Uterine stromal sarcoma following tamoxifen treatment. *J Clin Pathol*. 1995 Jun 1;48(6):596–596.
12. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial Cancer in Tamoxifen-Treated Breast Cancer Patients: Findings From the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14 *. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1994 Apr 6;86(7):527–37.
13. 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. *The Lancet*. 2011 Aug;378(9793):771–84.
14. Ismail SM. Pathology of endometrium treated with tamoxifen. *J Clin Pathol*. 1994 Sep;47(9):827–33.
15. Polin SA, Ascher SM. The effect of tamoxifen on the genital tract. *Cancer Imaging*. 2008 Jun 30;8(1):135–45.
16. Yela DA, Ikejiri TA, Machado CR, Mutta D, Benetti-Pinto CL. Tamoxifen use as a malignancy risk factor in postmenopausal women with endometrial polyps. *Menopause*. 2019 Aug;26(8):863–6.
17. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2014/06/tamoxifen-and-uterine-cancer#:~:text=Postmenopausal%20women%20taking%20tamoxifen%20should,monitoring%20beyond%20routine%20gynecologic%20care>.
18. <https://radiogyan.com/cases/tamoxifen-endometrium/>.
19. Ramchand A, Haider G, Rehman A, Muneeza ., Jabeen D, Abro NA, et al. Sonographic Changes in Endometrium after Use of Tamoxifen in Breast Cancer. *Pakistan Journal of Health Sciences*. 2023 Aug 31;09–13.
20. Hetta WM, Samy A, Romeih M, Salah A. Role of transvaginal ultrasound in detection of endometrial changes in breast cancer patients under hormonal therapy. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2019 Dec 6;50(1):18.