

TAMOKSİFEN KULLANAN VE TRANSVAJİNAL ULTRASONOGRAFİ İLE ENDOMETRİAL KALINLAŞMA SAPTANAN KADINLARDA ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ GÖRÜLME ORANLARI

Fuat AKERCAN, Teksin ÇIRPAN, İsmail Mete İTİL, Solmaz YILDIZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı, İzmir

ÖZET

Amaç: Tamoksifen kullanan postmenopozal opere meme karsinomlu asemptomatik kadınlarda rutin taramada transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile endometrial kalınlaşmanın ölçümü ve probe küretaj ile de endometrial hiperplazi görülme oranlarının tespiti.

Yöntem: Çalışmaya Ege Üniversitesi Jinekoloji polikliniğine Ocak 2004-Ocak 2005 tarihleri arasında başvuran postmenopozda olan ve TVUSG ile tespit edilen endometrial kalınlaşma (>5 mm) nedeniyle endometrial örnekleme (probe küretaj) yapılan toplam 57 hasta dahil edildi. Çalışma, retrospektif olarak, olguların jinekoloji dosyaları taranıp klinik bilgilerine ulaşılarak yapıldı. Hastaların çalışmaya kabul kriterleri en az bir yıl amenoreik dönem, herhangi bir hormon replasman tedavisi kullanmıyor olmak, postmenopozal vajinal kanama şikayetinin bulunmamasıydı. Hastalar tamoksifen kullanan opere meme karsinomlular (n: 13) ve normal postmenopozal vakalar (n: 44) olarak iki gruba ayrıldı.

Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen toplam 57 hastanın yaş ortalaması $55,6 \pm 7,5$ idi. Hastaların 21'inde (%63,2) hipertansiyon mevcuttu. Beş (%8,8) olguda tanı konmuş diabet mevcuttu. Hastaların 13'ü (%22,8) opere meme karsinomlu ve bunların hepsi tamoksifen kullanmaktaydı. Opere meme karsinomlu grupta 1 (%7,7) olguda ve postmenopozal normal grupta 3 (%6,8) olguda endometrial hiperplazi tespit edildi, 53 olgunun (%93,0) endometrial örnekleme sonucu diğer benign patolojiler olarak geldi.

Yorum: TVUSG ile endometrial kalınlığı >5 mm saptanan ve endometrial örnekleme yapılan, opere meme karsinomu öyküsü olup tamoksifen kullanan hastalarla postmenopozal normal asemptomatik olgularda, endometrial hiperplazi oranları arasında anlamlı farklılık gösterilememiştir.

Anahtar kelimeler: meme karsinomu, postmenopozal endometrial kalınlık, TVUSG

SUMMARY

Endometrial Hyperplasia in Asymptomatic Postmenopausal Tamoxifen-Treated Patients

Objective: Transvaginal ultrasonographic (TVUSG) assessment of endometrial thickness and endometrial hyperplasia in asymptomatic postmenopausal breast cancer patients who received tamoxifen.

Methods: Asymptomatic postmenopausal 57 cases (> 6 months amenorrhea) who had endometrial thickness (>5 mm) in TVUSG examination in the Gynecology Clinic of Ege University between January 2004- January 2005, were included in the study. The study design was retrospective. There were no patients on hormone replacement therapy. The patients were then divided into two groups which were asymptomatic postmenopausal and asymptomatic postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated group.

Results: The average age of patients were $55,6 \pm 7,5$ years. Hypertension was observed in 21 (63,2%) and diabetes mellitus was

observed in 5 (8,8%) of the patients. Thirteen (22,8%) of the patients had breast cancer history and all of them were taking adjuvant tamoxifen therapy. Endometrial hyperplasia were seen in 4 (7,0%) of the patients and 53 cases (93,0%) had benign endometrial pathology. There were three (6,8%) endometrial hyperplasia in asymptomatic postmenopausal group and one (7,7%) in asymptomatic postmenopausal breast cancer tamoxifen –treated group. There was no significant difference between two groups. **Conclusion:** There was no significant difference in percent of endometrial hyperplasia between asymptomatic postmenopausal and asymptomatic postmenopausal breast cancer tamoxifen –treated group.

Key words: breast cancer, postmenopausal endometrial thickness, TVUSG

GİRİŞ

Menopoz, ovarian fonksiyonların kaybolması sonucu adetlerin daimi olarak kesilmesi şeklinde tarif edilir ve fizyolojik olarak folliküler fonksiyonların kaybına bağlı olarak ortaya çıkan östrojen sekresyonunda azalma ile ilişkilidir⁽¹⁾. Postmenopozal dönem, yaşa bağlı medikal olayların insidansının belirgin yükselmesi ile beraberdir. Bu dönemde kadınların düzenli aralarla hekim kontrolüne tabi tutulmaları ve başta osteoporoz ve kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere jinekolojik maligniteler gibi önemli morbidite ve mortalite nedenlerine karşı taranmaları gerekir. Postmenopozal kadınlarda, transvajinal sonografi faydalı bir tarama yöntemidir. TVUSG incelemesinde 5 mm'den küçük endometrial kalınlık, çok düşük endometrial kanser ve hiperplazi riski ile ilişkilidir⁽²⁻⁴⁾. Kalınlaşmış veya asimmetrik bir endometrial çizgi veya şüpheli bir intrauterin lezyon daha dikkatli değerlendirmeyi gerektirir⁽²⁾. Meme kanseri nedeniyle Tamoksifen kullanmakta olan kadınlarda hiperplazi ve karsinom dahil olmak üzere endometrial bozukluklara duyarlılık artar⁽⁵⁾. Bu çalışmanın amacı, postmenopozal dönemdeki asemptomatik olgularda TVUSG ile endometrial kalınlık ölçümü ile meme Ca öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında endometrial hiperplazi saptama oranı bakımından anlamlı farklılık olup olmadığının ve endometrium kalınlığının endometrial patolojileri saptamadaki değerinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Ege Üniversitesi Jinekoloji polikliniğine Ocak 2004-Ocak 2005 tarihleri arasında başvuran postmenopozda olan ve TVUSG ile endometrial kalınlıkta (≥ 5 cm) nedeniyle endometrial örnekleme yapılan 44 normal asemptomatik postmenopozal ve

13 asemptomatik postmenopozal meme kanseri öyküsü olan ve tamoksifen kullanan toplam 57 hasta dahil edildi. Çalışma retrospektif olarak olguların jinekoloji dosyaları taranarak ve klinik bilgilerine ulaşılarak yapıldı. Hastaların çalışmaya kabul kriterleri herhangi bir hormon replasman tedavisi preparatı kullanmıyor olmak, en az 6 aylık amenoreik dönem, postmenopozal vajinal kanama gibi bir yakınmasının bulunmaması idi. İstatiksel analizde X^2 testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 57 hastanın yaş ortalaması $55,6 \pm 7,5$ idi. Olguların ay olarak menopoz süreleri ortalama $99,1 \pm 93,8$ ay idi. Ortalama doğum sayısı $2,4 \pm 1,7$ olarak saptandı. TVUSG ile ölçülen endometrial kalınlık, $9,2 \pm 3,9$ cm ve endometrial örnekleme sırasında ölçülen histerometre boyu $6,9 \pm 1,1$ cm şeklinde idi (Tablo I).

Tablo I: Tanımlayıcı veriler

	Ortalama (min- maks) (n=57)
Yaş (yıl)	$55,1 \pm 7,5$ (39-75)
Menopoz süresi (ay)	$99,1 \pm 93,8$ (7-408)
Doğum sayısı	$2,4 \pm 1,7$ (0-9)
Endometrial kalınlık (mm)	$9,2 \pm 3,9$ (6-24)
Histerometri (cm)	$6,9 \pm 1,1$ (5-11)

Tablo II'de tanımlayıcı veriler meme Ca olan ve olmayan olgulara göre ayrıca gruplandırılmıştır.

Tablo II: Meme Ca olan ve olmayan gruplara dağılımına göre tanımlayıcı veriler

	Meme Ca yok (n=44)	Meme Ca var (n=13)
Yaş	$55,16 \pm 7,40$ (39-75)	$55,15 \pm 8,43$ (44-72)
Menopoz süresi (ay)	$103,36 \pm 85,85$ (12-360)	$84,54 \pm 120,11$ (7-408)
Doğum sayısı	$2,50 \pm 1,89$ (0-9)	$2,38 \pm 1,33$ (0-6)
Endometrial kalınlık (mm)	$9,09 \pm 3,62$ (6-24)	$9,52 \pm 4,86$ (6-23)
Histerometri (cm)	$6,72 \pm 0,92$ (5-8)	$7,46 \pm 1,35$ (6-11)

Hastaların 21'inde (%63,2) hipertansiyon mevcuttu. Beş (%8,8) olguda tanı konmuş diyabet mevcuttu. Hastaların 13'ü (%22,8) tanı almış meme Ca hastalığına sahipti ve bunların tümü tamoksifen kullanmakta idi. Sonuçta endometrial hiperplaziye 4 olguda (%7,0) rastlanırken, 53 olgunun (%93,0) patoloji sonucu benign karakterde geldi (Tablo3). Opere meme karsinomlu grupta 1 (%7,7) olguda ve postmenopozal normal grupta 3 (%6,8) olguda endometrial hiperplazi tespit edildi ve anlamlı fark saptanmadı. Patoloji sonucu hiçbir olguda endometrium kanseri olarak saptanmadı.

Tablo III: Meme Ca olan ve olmayan hastalarda endometrial hiperplazi oranları

	Endometrial hiperplazi	
	Yok	Var
Meme Ca yok (n: 44)	41 (%93,2)	3 (%6,8)
Meme Ca var (n: 13)	12 (%92,3)	1 (%7,7)

TARTIŞMA

TVUSG, postmenopozal olguların rutin değerlendirilmesi sırasında kullanılan bir tarama yöntemidir. Ancak asemptomatik olgularda normal endometriumu patolojik olandan ayırt eden net bir eşik değeri konusunda henüz fikir birliğine varılamamıştır. Kuramsal bir kohort çalışmasında vajinal kanaması olan postmenopozal olgularda endometrium kalınlığının >5 mm olduğu durumda endometrium kanseri riskinin %7,3, >5 mm olduğu durumda ise yalnızca %0,07 olduğu; buna karşılık vajinal kanama öyküsü olmayan postmenopozal olgularda endometrium kalınlığının >11 mm olduğu durumda endometrial kanser riskinin %6,7 iken, ≥11 mm olması durumunda %0,002 olduğu saptanmıştır (6). Bu sonuca göre de asemptomatik postmenopozal olgularda endometrium kalınlığının ≤11 mm olduğu durumda kanser riskinin çok düşük olması nedeniyle endometrial örnekleme yapılması gereksizdir önerisinde bulunmuşlardır(6).

Minagawa ve ark., ≥5 mm'i eşik değer olarak kabul ettikleri çalışmalarında, asemptomatik olgularda TVUSG ile ölçülen endometrium kalınlığının söz konusu değer üzerinde olduğu olgularda endometrial örnekleme ve gereğinde histeroskopi ile kombine edilmesi durumunda endometrial kanser için %100 sensitivite ve %99,1 spesifite ve endometrial hiperplazi için %100 sensitivite ve %89,6 spesifite ile doğru

tanıya ulaşılabilmesini bildirmişler, endometrial kanser ve hiperplazi tanısında transvajinal ultrasonografi ile endometrial sitolojinin kombine edilmesini önermişlerdir(7).

Tamoksifenin özellikle postmenopozal kadınlarda endometrium kanseri riskini arttırdığı bilinmektedir(8). Ellibir'i tamoksifen alan 103 asemptomatik olguyu kapsayan bir çalışmada; atrofik değişikliklere tamoksifen alam grupta %28, kontrol grubunda %87; endometrial polibe tamoksifen grubunda %36, kontrol grubunda %10 oranında rastlanmıştır. Ortalama endometrial kalınlık tamoksifen grubunda 10,4 mm'e ulaşırken, kontrol grubunda 4,2 mm olarak saptanmıştır (9).

Asemptomatik postmenopozal Tamoksifen kullanan olgularda da kesinleşmiş bir ultrasonografik endometrial eşik değeri yoktur. Markovitch ve ark.'ın bir eşik değeri belirlemek amacıyla yaptıkları lojistik regresyon analizine göre, cut-off değeri düştükçe sensitivite azalır ancak endometrial patoloji yakalama olasılığı artar(10). Gereksiz invaziv müdahaleleri de önlemek bakımından en uygun cut-off değeri, 15 mm olarak bildirilmiştir; Bu değerde sensitivite %37,9, spesifite %87,2, pozitif prediktif değer %63,0 ve negatif prediktif değer %70,2'dir(10). Buna karşılık Fung ve ark, tamoksifen kullanan asemptomatik olgularda endometrial patolojileri saptamada spesifite ve pozitif prediktif değerleri düşük olarak saptamışlar ve rutin olarak aralıklı ultrason değerlendirmesinin gereksiz olduğunu bildirmişlerdir(11).

Bizim çalışmamızda, postmenopozal dönemdeki asemptomatik olgularda TVUSG ile endometrial kalınlık ölçülerek değerlendirilmiş, endometrium kanserine rastlanmamıştır. Endometrial hiperplazi oranları açısından meme Ca öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Berek JS. Novak Jinekoloji. 13. baskı. Nobel tıp kitabevi. 2004:1109-1143.
2. Goldstein SR, Zeltser I, Horan CK., et al. Ultrasonography-based triage for perimenopausal patients with abnormal uterine bleeding. Am J Obstet Gynecol 1997;177:102-108.
3. Castelo-Branco C, Puerto B, Duran M., et al. Transvaginal sonography of the endometrium in postmenopausal women: monitoring the effect of hormone replacement therapy. Maturitas 1994;19:59-65.

4. Cacciatore B, Ramsay T, Lehtovirta P, et al. Transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:413-416.
5. Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R. *Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi*. 5. baskı. Appleton & Lange. 1996. Endometriyal Hastalıkların Transvajinal Sonografisi. Sy 876-877.
6. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004 Oct;24(5):558-565.
7. Minagawa Y, Sato S, Ito M, Onohara Y, Nakamoto S, Kigawa J. Transvaginal ultrasonography and endometrial cytology as a diagnostic schema for endometrial cancer. *Gynecol Obstet Invest*. 2005;59(3):149-54. Epub 2005 Jan 3.
8. Chang J, Powles TJ, Ashley SE, Iveson T, Gregory RK, Dowsett M. Variation in endometrial thickening in women with amenorrhea on tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat*. 1998 Mar;48(1):81-85.
9. Lahti E, Blanco G, Kauppila A, et al. Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet Gynecol*. 1993;81:660-664.
10. Markovitch O, Tepper R, Fishman A, Shapira J, Aviram R, Cohen I. The value of transvaginal ultrasonography in the prediction of endometrial pathologies in asymptomatic postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol*. 2004 Dec;95(3):456-462.
11. Fung MF, Reid A, Faught W, Le T, Chenier C, Verma S, Brydon E, Fung KF. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol*. 2003 Oct;91(1):154-159.